

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
der Philipps-Universität Marburg  
Abteilung für Gastroenterologie  
Leiter Prof. Dr. med. R. Arnold

**Differentielle Regulation der postprandialen Jejunummotilität  
des Menschen  
durch CCK und das cholinerge Nervensystem**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin  
(Dr. med.)

dem Fachbereich Humanmedizin der  
Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Kornelia-Margret Böker  
geb. in Kempen, NRW

Marburg  
September 2003

Angenommen vom Fachbereich  
Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 26.02.2004

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Maisch

Referent: Prof. Dr. Katschinski

Korreferent: Prof. Dr. Voigt

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>Gastrointestinale Motilität.....</b>	<b>4</b>
1.1.1	Interdigestive Motilität .....	5
1.1.2	Digestive Motilität .....	9
<b>1.2</b>	<b>Regulation der gastrointestinalen Motilität .....</b>	<b>11</b>
1.2.1	Intrinsisches Nervensystem .....	12
1.2.2	Extrinsisches Nervensystem .....	14
1.2.3	Gastroentero-pankreatisches endokrines System .....	16
1.2.3.1	Acetylcholin.....	18
1.2.3.2	Cholezystokinin .....	18
1.2.3.2.1	CCK-Funktionen .....	18
1.2.3.2.2	CCK-Formen .....	20
1.2.3.2.3	CCK-Rezeptoren .....	21
1.2.3.2.4	Regulation der CCK-Freisetzung und Wirkung .....	21
1.2.3.2.5	CCK <sub>A</sub> -Rezeptorantagonist Loxiglumid.....	22
1.2.3.3	Pankreatische Polypeptid.....	23
1.2.3.3.1	Sekretion des PP .....	23
1.2.3.3.2	Regulation der PP-Freisetzung .....	24
1.2.3.3.3	Funktion des PP .....	24
<b>1.3</b>	<b>Interaktion des cholinergen Nervensystems und des Cholezystokinins</b>	<b>25</b>
<b>2</b>	<b>HYPOTHESEN.....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1</b>	<b>Ethikkommission .....</b>	<b>28</b>
<b>3.2</b>	<b>Probanden.....</b>	<b>28</b>
3.2.1	Auswahl der Probanden .....	28
3.2.2	Vorbereitung der Probanden .....	29
<b>3.3</b>	<b>Manometrie .....</b>	<b>30</b>
3.3.1	Manometriesonde.....	31
3.3.2	Platzierung der Manometriesonde .....	32
3.3.3	Manometriegerät .....	34
3.3.4	Prinzip der Perfusionsmanometrie.....	35
3.3.5	Auswertung der Motilität.....	37
<b>3.4</b>	<b>Testmahlzeit .....</b>	<b>40</b>
3.4.1	Zusammensetzung der Testmahlzeit.....	40
3.4.2	Applikation der Testmahlzeit .....	40

<b>3.5</b>	<b>Transitzeit.....</b>	<b>41</b>
3.5.1	Prinzip der Transitzeit.....	41
3.5.2	Bestimmung der Transitzeit.....	42
<b>3.6</b>	<b>Pharmaka .....</b>	<b>43</b>
3.6.1	Lactulose.....	43
3.6.2	Atropin.....	44
3.6.3	Loxiglumid.....	45
3.6.4	Chlorhexidindigluconat .....	46
3.6.5	Lidocainhydrochlorid.....	46
3.6.6	NaCl.....	46
<b>3.7</b>	<b>Plasmahormone CCK und PP .....</b>	<b>46</b>
3.7.1	Gewinnung und Aufbereitung der Blutproben .....	46
3.7.2	Hormonbestimmung .....	48
3.7.2.1	PP-Radioimmunoassay .....	48
3.7.2.2	CCK-Radioimmunoassay .....	49
<b>3.8</b>	<b>Versuchsablauf und Messprotokoll.....</b>	<b>49</b>
<b>3.9</b>	<b>Statistische Verfahren .....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>54</b>
<b>4.1</b>	<b>Jejuno-caecale Transitzeit.....</b>	<b>54</b>
<b>4.2</b>	<b>Cholezystokinin.....</b>	<b>55</b>
<b>4.3</b>	<b>Pankreatisches Polypeptid .....</b>	<b>57</b>
<b>4.4</b>	<b>Motilität .....</b>	<b>60</b>
4.4.1	Anzahl der Kontraktionen.....	60
4.4.2	Fortgeleitete Kontraktionen .....	63
4.4.3	Interkontraktile Intervalle .....	64
4.4.4	Amplituden der Kontraktionen .....	65
4.4.5	Motilitätsindex .....	67
<b>4.5</b>	<b>Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie.....</b>	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>70</b>
<b>5.1</b>	<b>Motilität .....</b>	<b>71</b>
5.1.1	Einfluss der Nahrungsapplikation.....	71
5.1.2	Das Kontraktionsprofil .....	72
5.1.3	Veränderungen durch das CCK System .....	74
5.1.4	Cholinerger Einfluss .....	75

<b>5.2</b>	<b>Jejunale Transitzeit .....</b>	<b>75</b>
5.2.1	Einfluss von Lactulose auf den Transit .....	75
5.2.2	Einfluss der Kolonisation des Darms.....	76
<b>5.3</b>	<b>PP.....</b>	<b>78</b>
5.3.1	PP-Sekretion und jejunale Nahrungsapplikation .....	78
5.3.2	Vagal cholinerge Kontrolle des PP .....	79
5.3.3	CCK Kontrolle des PP .....	80
<b>5.4</b>	<b>CCK.....</b>	<b>82</b>
5.4.1	Einflussfaktoren auf den CCK-Spiegel.....	83
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN.....</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>87</b>
<b>8</b>	<b>VERZEICHNISSE.....</b>	<b>89</b>
8.1	Abkürzungsverzeichnis / Glossar .....	89
8.2	Literaturverzeichnis .....	91
8.3	Abbildungsverzeichnis.....	107
8.4	Tabellenverzeichnis .....	108
<b>9</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>109</b>
9.1	Aufklärungsbogen.....	109
9.2	Einverständniserklärung .....	110
9.3	Nahrungsplan .....	111
<b>10</b>	<b>PERSÖNLICHER ANHANG.....</b>	<b>112</b>
10.1	Tabellarischer Lebenslauf.....	112
10.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	114
10.3	Danksagung .....	115
10.4	Ehrenwörtliche Erklärung.....	116
10.5	Publikationen .....	117

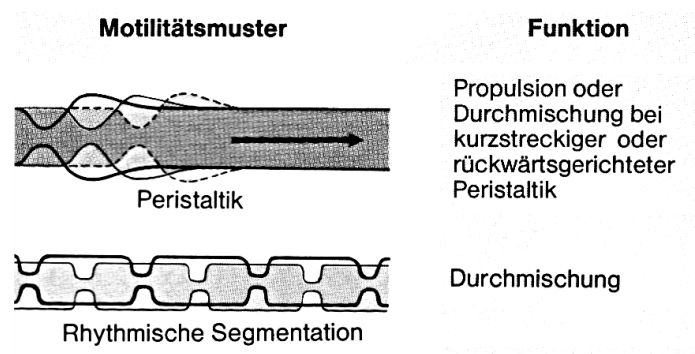
# 1 Einleitung

Der Gastrointestinaltrakt (GIT) des Menschen kann anatomisch und funktionell in drei unterschiedliche Abschnitte gegliedert werden (47, 198):

1. der obere Abschnitt umfasst den Oropharynx, Pharynx und Oesophagus.
2. der mittlere Abschnitt umfasst den Magen und den Dünndarm, wobei der Dünndarm weiter unterteilt wird in das Duodenum, Jejunum und Ileum.
3. der untere Abschnitt umfasst den Dickdarm, das Rectum und den Anus. Der Dickdarm wird weiter unterteilt in das Caecum mit Appendix, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens und Sigmoideum.

## 1.1 Gastrointestinale Motilität

Die Motilität des GIT stellt einen unwillkürlichen Bewegungsvorgang dar (1), der in den verschiedenen Abschnitten des GIT unterschiedliche, obgleich charakteristische Motilitätsmuster zeigt. Prinzipiell unterscheidet man bei den Grundmustern der Motilität in Bezug auf die Nahrungsaufnahme das interdigestive (durchmischende, nüchterne) und das digestive (transportierende, postprandiale) Muster (202). In der folgenden Abbildung 1.1 sind die wichtigsten Motilitätsmuster dargestellt.



**Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Motilitätsmuster des GIT und ihre Funktion (47)**

Propulsive Peristaltik führt durch den peristaltischen Reflex zu oral-aboralem Transport. Der wellenförmigen Kontraktion der Ringmuskulatur geht dabei eine Erschlaffungswelle voraus. Die Durchmischung erfolgt durch nicht propulsive Peristaltik über kurze Strecken sowie durch Segmentationsbewegungen. Segmentationen sind gleichzeitige Kontraktionen eng benachbarter und wechselnder Bereiche. Die Durchmischung führt unter anderem auch zu einem langsamen Transport des Darminhalts nach aboral, da die Frequenz der Kontraktionen von oben nach unten abnimmt.

Die segmentativen Kontraktionen und die propulsive Peristaltik der Motilität werden den mannigfachen Funktionen der einzelnen Abschnitte des GIT am ehesten gerecht. Im Dünndarm dienen sie nach NIEUWENHUIJS 1998 (133):

1. der assimilationserleichternden Mischung der Nahrung mit Verdauungssäften.
2. dem Transport des Nahrungsbreis aus dem Magen nach distal zum Caecum.
3. dem Schutz des Dünndarms vor Überwucherung mit Bakterien.

### **1.1.1 Interdigestive Motilität**

Die interdigestive Motilität ist ein zyklisches Motilitätsmuster in der interdigestiven Pause, das heisst 4 - 5 Stunden nach einer Mahlzeit.

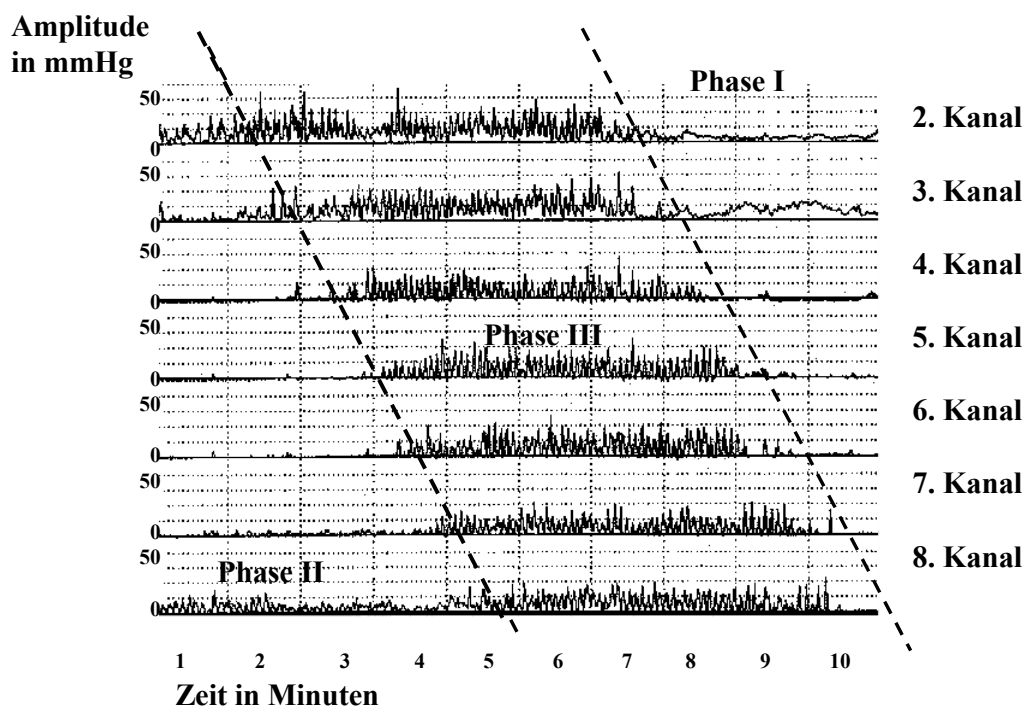
Nach elektromyographischen Messungen der Aktionspotentiale in Tiermodellen etablierte sich für diese Motilität der Terminus 'migrierender myoelektrischer Complex' (MMC). Erstmals wurde sie von SZURSZEWSKI 1969 im GIT eines Kaninchens gemessen (193). Hingegen wurde dieser Terminus bei humanexperimentellen Untersuchungen mittels intraluminaler Drucksonden zum Teil in den Begriff 'migrierender Motorkomplex' abgeändert (155, 161). In der vorliegenden Arbeit wird nachfolgend der Terminus mit der üblichen Abkürzung MMC bezeichnet.

Die MMC-Periode, eine Bezeichnung, die auf den Review von HUSEBYE 1999 zurückgeht (75), lässt sich in drei Phasen motorischer Aktivität und Inaktivität unterteilen. Die MMC-Phasen zeigen dabei nach ADLER Charakteristika phasischer Kontraktionen (propulsiv, retropulsiv und segmentierend) und tonischer Kontraktionen (6, 120). Die Phase I zeigt eine geringe Anzahl, die Phase II irreguläre und die Phase III intensive, tonische und phasische Kontraktionen in der Frequenz der 'slow wave' (120). Die 'slow waves' sind elektromyographisch gemessene langsame, rhythmische Membranpotentialschwankungen der glatten Muskelzelle in der Darmwand (194). Die Frequenz der 'slow waves' ist in den einzelnen Abschnitten des GIT dem Prinzip des 'gradient of the small intestine' folgend genau festgelegt. Im Duodenum beträgt sie 11 - 12 pro Minute und reduziert sich zum Jejunum hin auf 9 - 10 pro Minute und zum terminalen Ileum auf 7 - 8 pro Minute (11, 91). Die Fort-

leitungsgeschwindigkeit einer solchen ‘slow-wave’ beträgt im Duodenum 5 – 10 cm pro Sekunde und nimmt unabhängig von anderen Einflüssen stufenweise nach distal auf 0,5 – 2 cm ab (88).

In jedem Segment des Dünndarms folgt auf eine Phase III wieder die Ruheperiode der Phase I.

Der folgende aus einer Originalaufzeichnung einer Manometrie herausgenommene Ausschnitt (Abbildung 1.2) dient der Veranschaulichung der verschiedenen Nüchtern-Motilitätsphasen im Jejunum. Regelhaft gehen den Kontraktionen der Phase III Kontraktionen der Phase II voran und den Kontraktionen der Phase III folgen die der Phase I.



**Abbildung 1.2: Interdigestive Kontraktionsphasen I, II und III im Jejunum**

Das typische interdigestive Motilitätsmuster ist in Abb. 1.2 als Ausschnitt der intraluminal-jejunalen Drücke der Messkanäle eines Probanden in der Vorlaufphase dargestellt. Da über den 1. Kanal die Nahrung appliziert wurde, erfolgte die Datenerhebung und Darstellung in absteigender Reihenfolge über die Kanäle 2 - 8. Von links nach rechts sind die typischen Phasen I, II und III des nüchternen Motilitätsmusters zu erkennen. Zwischen den diagonal eingebrachten Markierungslinien befindet sich die Phase III, die zeitlich versetzt über alle Manometriekanäle (2 – 8) sichtbar ist. Kurz vor der Phase III zeigt sich das Kontraktionsmuster der Phase II und nach der Phase III das Muster der Phase I. Dargestellt sind Drücke zwischen 5 bis 50 mmHg.



Die nachfolgende Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über die Charakteristika der einzelnen Kontraktionsphasen.

<u>Phase</u>	<u>Dauer</u>	<u>Charakteristika</u>
I	ca. 1 Stunde	Längere Phase der Inaktivität. Elektrophysiologisch zeigen die 'slow-waves' keine 'spikes' und damit keine Kontraktionen.
II	ca. 30 Minuten	Unregelmäßige Segmentationsbewegung.
IIa		Irreguläre, oft nicht weitergeleitete Kontraktionen.
IIb		Irreguläre, oft weitergeleitete Kontraktionen über <u>kurze Strecke</u> von wenigen Zentimetern, kurz vor der Phase III.
III	ca. 2 - 15 Minuten	Am Ende eines Zyklus, kurze Aktivitätsfront, mit intensiven, tonischen und phasischen Kontraktionen. Elektrophysiologisch ist jede 'slow-wave' mit einem 'spike' assoziiert. Entstehende Kontraktionen werden über <u>größere Strecken</u> fortgeleitet (50% der Kontraktionen > 30 cm).

**Tabelle 1.1: Kontraktionsphasen und ihre Charakteristika (24)**

Die Phasen I, IIa und IIb nehmen etwa 90% der gesamten Zyklusdauer ein. Ihr relativer Anteil ist von der Vigilanz bei der Messung abhängig. Im Schlaf ist die MMC-Länge verkürzt, wobei die Phase I mit ca. 80% der Gesamtzyklusdauer die dominierende Phase gegenüber der verkürzten Phase II ist. Beim wachen Patienten ist dagegen die Phase II mit bis zu 80% der Zyklusdauer die dominierende Phase der Aktivität (10, 94, 95). Die Dauer des interdigestiven Zyklus variiert sowohl inter- als auch intraindividuell erheblich. Im Mittel beträgt die Dauer eines Zyklus 100 - 120 Minuten. Jedoch sind Zykluslängen von 60 Minuten bis über 240 Minuten möglich und als normal definiert (41).

Nach dem Konzept von CODE UND SCHLEGEL dienen die in Clustern auftretenden Kontraktionen der Aktivitätsfront der Phase III der Aufrechterhaltung der Homöostase (32). Im Dünndarm weisen sie, verglichen mit den anderen Phasen, die höchsten intraluminalen Drücke auf. In dieser Phase werden Nahrungsreste und Ballaststoffe aus dem Magen und dem Dünndarm nach distal transportiert (203). Das erklärt auch die bildlich dieser Phase zugesprochene 'house-keeper'-Funktion (32).

Entsprechend entwickeln Patienten mit gestörter Phase III ein überschießendes Bakterienwachstum im Dünndarm (213).

Nach HUSEBYE entsteht die Phase III nach Nahrungsaufnahme in der Region um das Ligamentum Treitz besonders häufig (75). Es werden aber auch Fälle beschrieben, wo sie im Bereich des Antrums und im Duodenum beginnen (75, 88, 147). Wenn der MMC das Ileum erreicht, beginnt ein neuer MMC im oberen GIT. Die Aktivitätsfront der Phase III wandert mit insgesamt abnehmender Wanderungsgeschwindigkeit von oral nach aboral. Im oberen Dünndarm zeigt sie eine Geschwindigkeit von 6 – 10 cm pro Minute und im unteren von ca. 0,5 – 2 cm pro Minute (88). Die Dauer der Phase III verhält sich dabei umgekehrt proportional. Im Duodenum dauert sie selten länger als 10 Minuten und im Ileum nimmt die Länge auf ca. 15 - 20 Minuten zu, wobei dies entsprechend der 'slow-wave'-Aktivität mit von proximal nach distal abnehmender Kontraktionsfrequenz erfolgt (88).

Das zyklische Muster der interdigestiven Motilität wird begleitet von gastraler, pankreatischer, biliärer und intestinaler Sekretion. Die Sekretion variiert nach KEANE sowohl intra- als auch interindividuell beträchtlich (87). In der Phase I ist die gastropankreatische Sekretion minimal, nimmt aber in Phase II zu. Kurz vor der Phase III, also in der Phase IIb, erreichen die Gallensäure- und Pankreasenzymsekretion ihren Gipfel (7). Demgegenüber erreicht die Bikarbonatfreisetzung ins Duodenum ein Maximum in der Phase III (10, 120, 155). Die Pankreasenzym- und Bikarbonatsekretion in der interdigestiven Phase verläuft nicht konstant, sondern ist synchron zur antroduodenalen Motilität zyklischen Schwankungen unterlegen (7). BOIVIN et al. stellten 1990 eine Abhängigkeit der interdigestiven Enzymsekretion von der Nahrungsbeschaffenheit fest. Eine kohlenhydratreiche Ernährung verursacht eine niedrigere und eine fettreiche Nahrung eine höhere interdigestive Sekretion (21).

Die Frequenz der MMC-Zyklen korreliert mit zyklischen Steigerungen der Plasmakonzentration des Hormons Motilin und Somatostatin. Nach ALLESCHER kommt dem Motilin dabei am ehesten ein Verstärkermechanismus zu, der die Ausbildung der gastralen Phase III und deren Fortleitung fördert (10).

Die Steuerung der Phasen des MMC und die Frequenz der Kontraktionen im GIT ist von der Intaktheit des darmeigenen, das heisst des enterischen Nervensystem (ENS) abhängig (10, 74). Nach der Literatur wird dies speziell durch die ‘interstitial cells of Cajal’ (ICC) koordiniert (25). Bei diesen Zellen handelt es sich um eine Population, die enge Zellkontakte zu den glatten Muskelzellen (‘gap-junctions’) aufweist, aber gleichzeitig auch enge nachbarschaftliche Beziehungen zu den Nervenfasern hat (162).

Dem extrinsischen Nervensystem obliegt nach SARNA eine untergeordnete modulierende Funktion bei der Steuerung und ist für die Organisation eher nicht erforderlich (165).

### **1.1.2 Digestive Motilität**

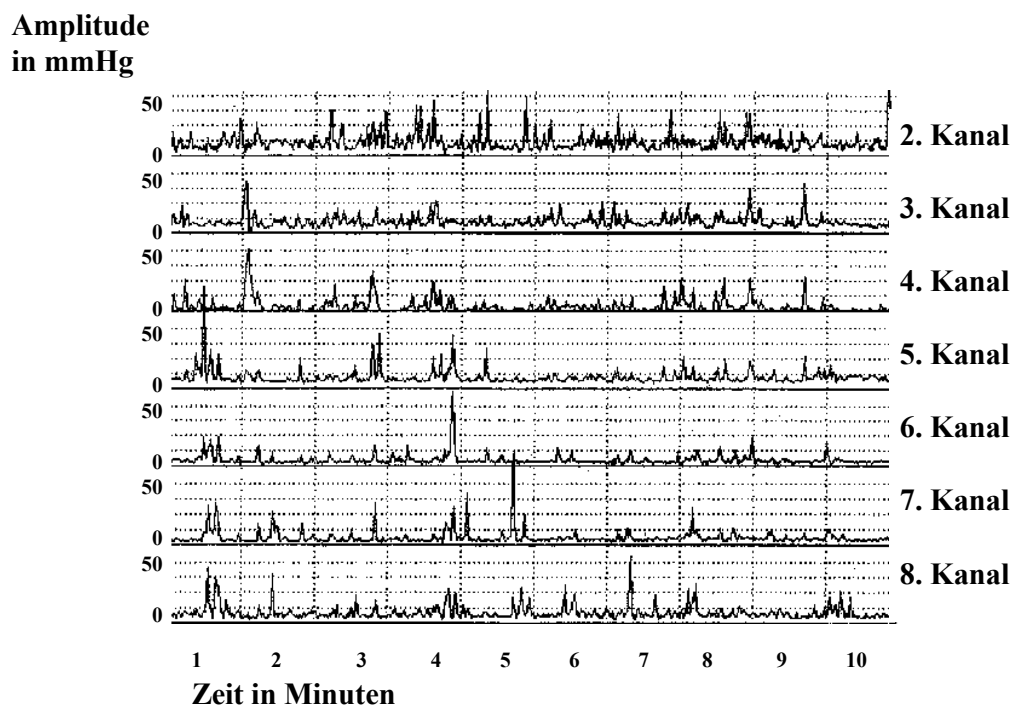
Nach einer Nahrungsaufnahme wird das interdigestive Motilitätsmuster unmittelbar durch ein intensives, kontinuierliches, irreguläres und höherfrequentes Kontraktionsprofil mit unterschiedlichen Amplituden unterbrochen. Bei großer interindividueller Variabilität verhält sich das postprandiale Motilitätsmuster intraindividuell eher konstant (189). Variierend zwischen 3 - 10 Stunden nach Ingestion der Nahrung wird das zyklische Muster (MMC-Periode) im Bereich des Jejunums erneut deutlich (184). Nach KATSCHINSKI 1996 gehört zu einer normalen Dünndarmmotilität ein wenigstens über 2 Stunden nach einer Mahlzeit mit mehr als 800 kcal anhaltendes postprandiales Motilitätsmuster (82).

Nach SARNA 1989 werden bei der postprandialen Jejunummotilität ungefähr 80% der postprandialen Kontraktionen über weniger als 2 cm fortgeleitet (43, 166). Die Kontraktionen wandern gefolgt von einer kurzen Pause den Darm herab (127). Außerdem sind die Kontraktionen während der digestiven Phase deutlich schwächer und die Kontraktionsfrequenz ist postprandial höher als in Phase II (110, 165).

Charakteristisch für die postprandiale Phase sind unvorhersehbare und in unregelmäßigen Abständen gehäuft auftretende ‘individual migrating contractions’ (IMC) (166), deren Anzahl mit ungefähr 2,4 pro Stunde angegeben wird (75). Im

Vergleich zur phasischen postprandialen Kontraktion handelt es sich bei den IMC's um Kontraktionen mit höherer Amplitude, längerer Dauer und schnellerer und ausgedehnterer Fortleitung (75). Durch dieses Kontraktionsprofil erklärt sich auch möglicherweise deren Aufgabe des Nahrungstransports über mehrere Zentimeter.

Zur Illustration zeigt die folgende Abbildung (Abbildung 1.3) eine der Originalaufzeichnung entsprechende Messung der Jejunummotilität in der digestiven Phase.



**Abbildung 1.3: Illustration der digestiven Jejunummotilität anhand einer Originalaufzeichnung**

In absteigender Reihenfolge sind die intraluminalen Drücke der einzelnen Messkanäle im Jejunum des Probanden dargestellt. Da über den 1. Kanal die Nahrung appliziert wurde, erfolgte die Datenerhebung und Darstellung nur für die Kanäle 2 - 8. Von links nach rechts ist das typische digestive Motilitätsmuster mit andauernd irregulärer Kontraktionsaktivität über die Zeit erkennbar.

Abhängig von der Größe der Mahlzeit, der Kalorienzahl, der physikalischen Beschaffenheit (flüssig/fest) (107, 153) und der osmotischen Wirkung des Substrates (137) wird der interdigestive Zyklus durch ein digestives Kontraktionsprofil unterbrochen. Diese weiterschiebende Form der Motilität bewirkt den Transport des Darminhalts, wobei der Grad des Motilitätsmusters von der Nahrungsbeschaffenheit

abhängig ist. Niederkalorische flüssige Nahrung ändert die interdigestive Motilität nicht relevant, wogegen eine hochkalorische, flüssige Mahlzeit die zyklische interdigestive Motilität ändert und ein irreguläres, höherfrequentes postprandiales Muster induziert. Feste Bestandteile in der Nahrung führen kurz nach der Nahrungsaufnahme zu kräftigen antralen Kontraktionen. Flüssige Mahlzeiten induzieren im Vergleich zu fester Nahrung eine geringere phasische motorische Aktivität im Antrum (154, 204). Insgesamt erfolgt die Unterbrechung der Passagezeit in Abhängigkeit von der Nahrungszusammensetzung -in absteigender Reihe Kohlenhydrat, Protein, Fett-. Nach der postprandialen Phase können sich noch ca. 15 – 80% der Mahlzeit im Darmlumen befinden (147).

## **1.2 Regulation der gastrointestinalen Motilität**

Die Funktionen des Transports und der Resorption des GIT werden neuronal und humoral gesteuert. Bedingt durch die Vielfalt der möglichen Angriffspunkte der einzelnen Substanzen ist aber die Regulation kompliziert und durch Wechselwirkungen verschiedener Mechanismen gekennzeichnet. Nach ALLESCHER setzt der Wechsel der interdigestiven zur digestiven Motilität abrupt und entlang des gesamten Darms ein und ist deshalb vor allem auf ein intaktes neuronales System angewiesen (10).

Zur neuronalen Steuerung zählen zum einen das intrinsische Nervensystem, das heisst darmeigene, enterische Nervensystem (ENS) und zum anderen das extrinsische Nervensystem, welches sich in Sympathikus und Parasympathikus gliedert. Wenngleich beide Systeme hier isoliert gegenübergestellt sind, dient der Sympathikus und der Parasympathikus dem ENS als Verbindung zum zentralen Nervensystem (ZNS) (45). Nichtsdestoweniger ist die autarke Regulation des ENS bei der intestinalen Motilität von übergeordneter Bedeutung. Dies drückt sich nach FURNESS in der Tatsache aus, dass es ungefähr  $10^8$  Ganglienzellen im ENS gibt, aber nur  $10^4$  -  $10^5$  efferente Fasern des Nervus vagus oder der Nervi splanchnici (57).

Nach EPSTEIN innervieren im Dünndarm, verglichen mit Magen, Oesophagus und Enddarm, die praeganglionären Fasern des Parasympathikus nur eine kleine Anzahl von Motorneuronen, welche möglicherweise die Funktion modulierender Neurone

innehaben (45, 212). Die Organisation ist dabei insbesondere durch den Nervus vagus vermittelt.

Andererseits existiert neben dem neuronalen Regulationssystem noch eine humorale Steuerung, zu der die gastrointestinalen Hormone und Peptide zählen. Das cholinerge System und das endogene Cholezystokinin (CCK) stellen dabei besonders wichtige Regulatoren dar. Exogen zugeführte Hormone wie Gastrin, CCK, Pankreatisches Polypeptid (PP), Insulin oder Sekretin bewirken eine Umschaltung der interdigestiven auf die digestive Motilität (10).

### **1.2.1 Intrinsisches Nervensystem**

Das enterische Nervensystem (ENS) wird auch 'gut brain' oder 'little brain' genannt (45, 146). Zur integrativen Regulation und Koordination der Sekretion und Motilität besteht es aus lokalen Regelkreisen (212). Diese werden gebildet aus den untereinander vernetzten ganglienhaltigen Plexus submucosus (MEISSNER) und Plexus myentericus (AUERBACH) mit sensorischen Neuronen, Interneuronen und Motoneuronen. Sie innervieren die verschiedenen Zielorgane (58, 138). Dazu zählen:

1. die glatten Muskelzellen des Darms, zur Koordination der gastrointestinalen Motilität (212).
2. die Zellen an den Gefäßen und der Mukosa des GIT, zur Steuerung der Durchblutung und Sekretion (212).
3. die endokrinen Zellen, zur Regulation der Ausschüttung von gastrointestinalen Hormonen und
4. den immunologischen und inflammatorischen Zellen, zur Beeinflussung der Immunantwort des Darms (45, 149).

Die verschiedenen direkten oder indirekten chemischen und/oder mechanischen Reize werden unter anderem durch Mechano-, Chemo- und Thermorezeptoren vermittelt und führen zur Ausschüttung weiterer Transmitter (56, 96). Nach WEBER et al. 2001 ist zum Beispiel zu vermuten, dass mittels Stimulation der sensorischen Nervenzellen bei einer Distension des Darms die Substanz P freigesetzt wird, die

dann das Vasoactive intestinale Polypeptid (VIP) und cholinerge, sekretomotorische Neuron innerhalb eines Reflexkreises aktiviert (208).

Der submucosale Plexus ist im Vergleich zum myenterischen Plexus für die Regulation der Sekretion, Absorption, Durchblutung und auch für immunologische Phänomene verantwortlich. Hingegen regelt der Plexus myentericus überwiegend die Motilität. Zwischen beiden Plexus bestehen aber enge Verbindungen, die eine Koordination der Motilität und Sekretion erlauben (10). Ein Beispiel dafür ist die von GRIDER und JIN 1994 beschriebene Koordination des peristaltischen Reflexes (65).

Den 'interstitial cells of Cajal' kommt bei der myogenen Erregungsausbreitung des Dünndarms die Funktion eines autonomen Schrittmachers zu. Durch rhythmische Depolarisationen bilden sie die 'slow-waves' aus, die den 'basalen elektrischen Rhythmus' (BER) charakterisieren. Die 'slow-waves', erstmalig 1928 dokumentiert von ALVAREZ (11), zeigen in Bezug auf die Koordination der Motilität eine 'electric control activity' (ECA), die sie durch die Induktion von 'spikes' ausüben. 'Spikes' sind Aktionspotentiale, die sich in der Depolarisationsphase auf die 'slow-waves' pflöpfen. Nur mit den 'spikes', die zu einem  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle führen, induzieren die 'slow-waves' eine Kontraktion der glatten Muskulatur (10), da das  $\text{Ca}^{2+}$  an Calmodulin bindet, welches darunter eine Konformationsänderung erfährt. Die Konformationsänderung und die nachfolgende Phosphorylierung führen letztendlich danach zu der mechanischen Muskelkontraktion mit ATP-Verbrauch (10). Das Kontraktionsausmaß und die Dauer der Kontraktion werden durch die Anzahl und die Frequenz der 'spikes' festgelegt.

Neuromediatoren und Enterohormone beeinflussen die 'slow waves', wobei bisher durch verschiedene Studien mehr als 20 mögliche Neurotransmitter des Gastroenteropankreatischen Systems (Erläuterung dazu im Abschnitt 1.2.3 Seite 16) identifiziert worden sind (45). Zu ihnen zählen z.B. Acetylcholin (ACh), Substanz P, VIP, CCK und Stickstoffmonoxid (NO). Nach GERSHON et al. enthalten die meisten Neurone mehrere von ihnen gleichzeitig (61).

### 1.2.2 Extrinsisches Nervensystem

Das extrinsische Nervensystem, auch als das autonome/vegetative Nervensystem bezeichnet, besteht aus zwei Hauptteilen, nämlich dem Parasympathikus und dem Sympathikus. Der Parasympathikus moduliert grundsätzlich die Motilität und Sekretion im Sinne einer Förderung und der Sympathikus übt einen hemmenden Einfluss aus.

Alle sympathischen präganglionären (efferenten) Nervenfasern verlassen das ZNS in den thorakolumbalen Rückenmarkssegmenten Th<sub>1</sub> - L<sub>3</sub>, die afferenten sympathischen Fasern, die den GIT innervieren, treten auf der Höhe Th<sub>7</sub> – L<sub>2</sub> aus (131). Danach ziehen sie zu den paravertebralen oder den prävertebralen Ganglien, in denen dann die Umschaltung von prä- auf postganglionäre Fasern erfolgt. Für den GIT sind dies das Ganglion coeliacum, das Ganglion mesentericum superius und das Ganglion mesentericum inferius. Die postganglionären Nervenfasern innervieren schließlich die verschiedenen Erfolgsorgane. Beim Ganglion coeliacum sind dies Magen, Duodenum, Leber und Pankreas, beim Ganglion mesentericum superius sind es Dünndarm und oberer Dickdarm und beim Ganglion mesentericum inferius sind das untere Colon und der Anus, die neural versorgt werden. Der Transmitter für die präganglionären sympathischen Fasern ist ACh, welches postsynaptisch an nikotineren Rezeptoren bindet. Für die postganglionären Fasern ist Noradrenalin der Überträger, welches an Adrenozeptoren bindet (47). Die sympathischen Fasern enden direkt an Muskelfasern und an den Gefäßen des Darms.

Die parasympathischen präganglionären Nervenfasern verlassen das ZNS zusammen mit den Hirnnerven [N. vagus (X), N. oculomotorius (III), N. facialis (VII-Chorda tympani) und N. glossopharyngeus (IX)] und den Sacralmarksnerven (Nn. Sacrales). Die präganglionären Fasern ziehen zu Ganglien, die oft erst in den Erfolgsorganen lokalisiert sind. In den Ganglien der intramuralen Plexus erfolgt die Umschaltung auf postganglionäre Fasern, die schließlich die verschiedenen Erfolgsorgane innervieren. Die parasympathischen Fasern des N. vagus nehmen über den Plexus submucosus und Plexus myentericus Einfluss auf die Autonomie des enterischen Nervensystems.



Bei den präganglionären, von der Medulla oblongata ausgehenden und mit den oben genannten Hirnnerven ziehenden Fasern des Parasympathikus ist ACh der Neurotransmitter, der an nikotinergen Rezeptoren bindet. Bei den postganglionären Synapsen ist ACh ebenfalls der Überträgerstoff. Es bindet hier aber an muskarinerge Rezeptoren der Effektorzelle (Magen, Dünndarm, proximale Anteile des Dickdarms, Leber, Gallenblase und Pankreas). Bisher sind fünf verschiedene Subtypen ( $M_1$  -  $M_5$ ) von muskarinergen Rezeptoren beschrieben, wobei ihre genaue biologische Wirkung zum Teil noch nicht geklärt ist. Nach SLEISINGER ist der Typ  $M_2$  der häufigste Rezeptor der glatten Magenmuskulatur und der  $M_3$ -Rezeptor der hauptverantwortliche Rezeptor der cholinergen Regulation der Parietalzellen des Magens (183).

Im Darm findet man nach ALLESCHER den Typ  $M_3$  am ehesten bei den muskarinergen Rezeptoren der glatten Muskulatur und den Typ  $M_2$  bei den neuralen Strukturen (10). Es ist allerdings unklar, welcher Subtyp der Muskarin-Rezeptoren den gastrointestinalen Transit am stärksten beeinflusst (31). So wirkt z.B. ACh an den efferent vagalen muskarinergen ( $M_3$ ) Nervenendigungen über Induktion der Phosphatidylinositol-Signalkette mit konsekutiv zytosolischem  $Ca^{2+}$ -Konzentrationsanstieg sekretionsaktivierend auf die Azinuszellen des Pankreas. Demgegenüber wirkt Sekretin aus dem Duodenum stimulierend auf das Pankreasgangepithel. Die Ergebnisse verschiedener Studien ließen ADLER et al. 1995 vermuten, dass die nicht selektive Inhibition mittels Atropin vor allem über  $M_1$ -Rezeptoren vermittelt wird und diese  $M_1$ -Rezeptoren die sekretorische Aktivität im oberen GIT regulieren (7). Neben den oben genannten erregenden cholinergen postganglionären Neuronen finden sich nicht-adrenerge-nicht-cholinerge (NANC-Neurone) hemmende Fasern. Ihnen dient wahrscheinlich das Neuropeptid VIP, Somatostatin oder NO als Transmitter. NANC-Neurone können auch erregend wirken. In diesem Fall fungieren wahrscheinlich Substanz P, endogene Opioide oder andere Peptide als Transmitter (198, 213).

### **1.2.3 Gastroentero-pankreatisches endokrines System**

Das gastroentero-pankreatische endokrine System (GEP) wird gebildet aus entero-endokrinen Zellen des Magens und den Langerhans-Inseln des Pankreas. Die Zellen und ihre Hormone werden dem APUD-System ('amine content and/or amine precursor uptake and decarboxylation') zugerechnet. Sie haben alle Kontakt zur Basalmembran, nahe der auch ihre Granula liegen. Der Inhalt der Granula wird basal abgegeben, wobei die freigesetzten Mediatoren dann mittels Endokrinie, Parakrinie oder Neurokrinie in die benachbarten Gewebe gelangen. Die Freisetzung der Peptide erfolgt zum einen durch vagale Reize, zum anderen durch direkten Kontakt bestimmter Nahrungsbestandteile mit der luminalen Oberfläche der entero-endokrinen Zelle.

Die gastrointestinalen Hormone steuern und koordinieren die Motilität, Sekretion und das Wachstum der Schleimhaut. Darüber hinaus sind sie an der Regulation der Durchblutung der Mukosa und der Resorption der Nahrungsbestandteile beteiligt. Bei den Peptiden unterscheidet man zwei Hauptgruppen. Die erste Gruppe wird gebildet aus Gastrin und Cholezystokinin mit 5 gleichen endständigen Aminosäuren. Sie wirken unterschiedlich stark am gleichen Zellrezeptor. Gastrin wirkt stärker am Magen und Cholezystokinin stärker an der Gallenblase. Die zweite Gruppe wird gebildet aus Sekretin, mit den verwandten Substanzen VIP, Glucagon und Gastroinhibitorisches Peptid (GIP). Alle enthalten eine gemeinsame AS-Sequenz innerhalb der Peptidkette. Die Bedeutung der verschiedenen Hormone als Regulatoren der gastrointestinalen Motilität ist regional unterschiedlich. Dies verdeutlicht auch die modifizierte Übersichtstabelle (Übersichtstabelle 1.2) der entero-endokrinen Zellen mit ihrem jeweiligen Syntheseort und der Funktion/Wirkung auf der nachfolgenden Seite.

<b>Syntheseort</b>	<b>Zelltyp</b>	<b>Hormon</b>	<b>Funktion/Wirkung</b>
Magen	GEP	Serotonin, Substanz P	Steigerung der Motilität der Wandmuskulatur
	G	Gastrin	Anregung der Sekretion der Magen und Duodenalschleimhaut, sowie des Pankreas, Hemmung der Wasserresorption im Dünndarm, wirkt CCK ähnlich
Duodenum	M	Motilin	Interdigestive Motilität Anregung?, Regulation der Magenentleerung
Duodenum, Jejunum, geringer Ileum	I, K, A, Nervenendigung	Cholezystokinin (CCK)	Anregung der Enzymsekretion des Pankreas (Verstärkung der ACh-Wirkung, Gastrin ähnlich, Rhythmische Kontraktion der Gallenblase, Oesophagus, Magen und Dünndarm, HCl-Sekretion vermindert, 'Sättigungshormon')
	S	Sekretin	Anregung der Bikarbonat- und Wassersekretion im Pankreas und in der Leberzelle, Stimulation zur Abgabe von Pepsin und Gallensaft
	K	Gastroinhibitorisches Peptid (GIP)	Hemmung der Magensäuresekretion, Hemmung der Motilität des Magens, insulotrop, d.h. verstärkt die Insulinsekretion
Ileum	L	Glukagon like Peptide-1	Glykogenolyse in der Leber, Magenmotilität reduziert, Darmmotilität reduziert
Pankreas	F	Pankreatisches Polypeptid (PP)	Sekretionshemmung (Pankreas, Galle)
	D	Somatostatin	Lokale Hemmung anderer endokriner Zellen, CCK-Wirkung erniedrigt, Gastrinfreisetzung erniedrigt, Motilinfreisetzung erniedrigt
	D <sub>1</sub>	Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)	Hemmung der HCl- und Pepsinproduktion, Steigerung der Darmsekretion
	N	Neurotensin	Magensaftsekretion erniedrigt
gesamte GIT	Nervenendigung, submucosale-Plexus	Substanz P	Kontraktion glatter Muskulatur
		Neuropeptid Y	Potenziert Noradrenalin
		Bombesin	Gastrinfreisetzung gesteigert, durch CCK getriggert, Regulator der Dünndarmmotilität und Magenentleerung
		CCK, VIP, ACh, Substanz P, Somatostatin, Dynorphin	s.o.

**Tabelle 1.2: Entero-endokrine Zellen des GIT mit Syntheseort, Eigenschaften und Wirkungen (Modifiziert nach JUNQUEIRA & CARNEIRO 1991 (81) und YOUNG et al. 2001 (213))**

### **1.2.3.1 Acetylcholin**

Acetylcholin (ACh) ist der klassische erregende Neurotransmitter im ENS, wobei es sowohl an muskarinergen neuronalen (v.a. Typ M<sub>2</sub>) und muskulären (v.a. Typ M<sub>3</sub>) Rezeptoren als auch über ganglionäre nikotinerge Rezeptoren wirkt (10). Wie die indirekten Cholinergika z.B. Acetylcholinesterasehemmer wie Physostigmin oder Neostigmin, führen auch die direkten Parasympathomimetika wie Carbachol oder Pilocarpin zu einer unkoordinierte Zunahme der Kontraktionen bzw. des Tonus im GIT. Muskarinerge Blocker wie z.B. Atropin oder Scopolamin führen zu einer Abnahme der Kontraktionen und des Tonus (10, 73).

### **1.2.3.2 Cholezystokinin**

Cholezystokinin (CCK) ist mit Pankreozymen identisch und wurde 1928 von IVY und OLDBERG erstmalig benannt (77). 1985 hat CRAWLEY die Synthetisierung, Speicherung und Sezernierung im GIT und im ZNS nachgewiesen (33). Die Synthese im Darmtrakt erfolgt vor allem in endokrinen I-, K-, A-Zellen und Nervenendigungen des Duodenums und Jejunums und zu einem geringen Teil auch im Ileum (128). Des weiteren ist CCK in den entero-endokrinen Zellen der duodenalen und jejunalen Schleimhaut (APUD-Zellen), in den myenterisch und submucosalen Plexus des Colons, in vagal afferenten Nervenfasern, innerhalb der Muskulatur und im Liquor nachgewiesen worden (59, 60, 90, 100).

#### **1.2.3.2.1 CCK-Funktionen**

Die wesentlichen Funktionen von CCK sind modifiziert nach ALLESCHER, SOLOMON und WALSH nachfolgend aufgelistet (206):

1. Auslösung rhythmischer Gallenblasenkontraktionen (zum Teil cholinerg und zum Teil direkt den Muskel reizend) bei gleichzeitiger Relaxierung des Sphinkter Oddi (neural vermittelt) (10, 206)
2. Steigerung der Gallengangsekretion zur Produktion eines bikarbonatreichen, alkalischen Saftes und somit Potenzierung der Sekretin-Wirkung (206)

3. Relaxierung des unteren Oesophagus Sphinkters (10, 206)
4. Verminderung der HCl-Sekretion, möglicherweise durch Förderung der direkten Somatostatin Freisetzung aus Magen D-Zellen (206)
5. Hemmung der Magenentleerung (206)
6. Steigerung der Sekretion eines neutralen, chloridreichen Pankreassaftes mit Verdauungs-(pro)-enzymen (185, 186, 206)
7. Freisetzung von Pankreashormonen wie Insulin (Ratte), Glucagon, Somatostatin und Pankreatischem Polypeptid (34, 109, 206)
8. Wirkung als 'Sättigungsfaktor' auf den Hypothalamus, vermittelt durch den Nucleus tractus solitarius von der Area postrema am Hirnstamm (60, 106, 206)
9. Kontraktile Komponente der Peristaltik (20, 66, 206)
10. ACh-Freisetzung aus postganglionären Nerven (128)
11. Trophische Wirkung auf das Pankreas (Pankreastumore) (206)
12. Förderung der arteriellen Durchblutung des oberen GIT (Hunde), am ehesten durch neurogen vermittelte CCK Wirkung (206)
13. CCK wirkt über den CCK<sub>B</sub>-Rezeptor als endogener Antagonist Opiat induzierter Analgesie (51, 206)

Die aufgeführten Funktionen des CCK sind teilweise den Wirkungen des Gastrin ähnlich. Eine mögliche Erklärung sind die fünf endständigen AS des Gastrin, die mit denen des CCK übereinstimmen und die Tatsache, dass der Gastrin- mit dem CCK<sub>B</sub>-Rezeptor identisch ist (213).

Die Schwelle der CCK-Freisetzung, die überschritten werden muss, damit das interdigestive in das postprandiale Motilitätsmuster umschlägt, ist bisher unbekannt. Da das interdigestive Motilitätsmuster niemals das digestive Muster komplett unterdrückt, sollte nach ADLER et al. 1995 (7) der Begriff der Konversion des interdigestiven in das digestive Muster überdacht werden. Ihrer Meinung nach gibt es Hinweise, dass das interdigestive Muster das digestive (72), als auch das digestive den MMC überlagert (119).

#### 1.2.3.2.2 CCK-Formen

Im menschlichen Plasma zirkulieren verschiedene molekulare Formen des CCK. Mittels Radioimmunoassays sind Formen mit -58, -39, -33, -22 und -8 Aminosäuren identifiziert worden, wobei das CCK-8 Fragment mit einem sulfatierten Tyrosin an der Position Sieben die biologisch aktive Form darstellt (-Asp-Tyr-SO<sub>3</sub>-Met-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>). TURKELSON et al. konnte 1990 zeigen, dass das CCK-58 verglichen mit kürzeren molekularen Formen eine niedrigere Kreuzreaktivität in CCK-Radioimmunoassays und eine niedrigere Bioaktivität in Bio-Assaysystemen hat (200). Demgegenüber demonstrierten LIDDLE et al. 1986 (105) und SOLOMON et al. 1984 (187) in ihren Studien eine ähnliche Potenz der kurzen und langen CCK-Formen.

Die Angaben zur Häufigkeit der isolierten CCK-Formen im Intestinum und im Plasma sind unterschiedlich. REHFELD et al. wiesen 2001 das CCK-33 sowohl in der interdigestiven (51%) als auch in der digestiven Phase (57%) am häufigsten nach. Die zweithäufigste CCK-Form in ihrer Studie war das CCK-22, in der interdigestiven Phase (34%) und in der digestiven (30%). Diesen Angaben stehen die Ergebnisse von EYSSELEIN et al. gegenüber, die sowohl am Kaninchen als auch am menschlichen Darm das CCK-58 am häufigsten beschrieben (48, 49).

Die mittels Immunreaktivität gemessenen CCK-Spiegel betrugen in der Literatur im Duodenum und Jejunum ungefähr 50 - 250 pmol pro g und im Pankreas ungefähr 2% davon (143, 157). Die Degradation der größeren CCK-Formen im Plasma erfolgt wahrscheinlich mittels einer Aminopeptidase (42). Die entstehenden kleineren Fragmente erfahren danach innerhalb einer Leberpassage mittels Endopeptidase eine komplette Elimination aus der Zirkulation (90).

MATON et al. maßen 1984 das Verhältnis des kurzen biologisch aktiven CCK-8 gegenüber den langen CCK-33/39-Formen. Im Jejunum wiesen sie ein Verhältnis von 1:0,8 nach und im Ileum ein Verhältnis von 1:5,6 (116). Darüber hinaus wurde von REEVE et al. das CCK-8 auch im ZNS nachgewiesen (156), wobei CRAWLEY festgestellt hat, dass das im ZNS gebildete CCK die Bluthirnschranke passieren

kann, während das im Darm gebildete und ins Blut sezernierte CCK die Bluthirnschranke Richtung ZNS nicht passieren kann (33). GERACIOTI et al. 1993 beschrieben einen basalen cerebralen CCK-Spiegel, der nach ihrer Studie tageszeitlichen Schwankungen unterlegen ist, die unter anderem auch durch Nahrungsaufnahme ausgelöst werden (88).

#### **1.2.3.2.3 CCK-Rezeptoren**

Das CCK übt seine Wirkung über CCK spezifische CCK<sub>A</sub>- und über CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren aus.

Die Pankreas Acinus Zellen, in denen vor allem CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren zu finden sind, gaben dem CCK<sub>A</sub>-Rezeptor den Namen. Charakteristischerweise sind weitere CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren in der Gallenblase, im unteren Oesophagussphinkter, in den Magen-Somatostatin-Zellen, im Ileum und im Colon lokalisiert (160). Auffallend ist, dass die Rezeptoren verschiedene Affinitäts-Stadien aufweisen, wobei YU et al. drei Affinitätsformen des CCK<sub>A</sub>-Rezeptors im Pankreas nachweisen konnten (214). Die biochemische Bedeutung der verschiedenen Aktivitätsstadien ist bisher nicht geklärt (206).

Der CCK<sub>B</sub>-Rezeptor ist vor allem im Gehirn (Brain) und im Magen lokalisiert. Er zeigt Kreuzreaktivität zum Gastrin-Antiserum und führte zu der Annahme der Gastrin ähnlichen Wirkung des CCK an diesen Rezeptoren (201).

#### **1.2.3.2.4 Regulation der CCK-Freisetzung und Wirkung**

Unter den Peptiden, die die Funktion des oberen GIT regulieren, kommt dem CCK eine besondere Bedeutung als hormoneller Regulator zu. Der Name 'Digestin', der dem CCK manchmal gegeben wird, trägt diesem Umstand Rechnung (206). Weitgehend unbestritten ist, dass die exokrine Pankreassekretion beim Menschen durch die Nahrung stimuliert wird. Mittel-langkettige freie Fettsäuren, Aminosäuren oder Peptide im Duodenum wirken als Stimulus (27).

Das abgegebene CCK wirkt als Hormon oder als Neurotransmitter stimulierend auf die Azinuszelle und das Pankreasgangepithel. Das Zellsignal wird über den Phospholipase C-Anstieg vermittelt und Inositoltriphosphat und Diacylglycerin dienen als 'second messenger' (213). Die Regelmechanismen des CCK-Spiegels sind noch umstritten. Durch eine Mahlzeit zusätzlich aktivierte Faktoren können die Wirkung des CCK verstärken oder hemmen. Nach YOUNG et al. 2001 (213) übernimmt das Trypsin die Schlüsselrolle der negativen Rückkopplungsschleife. Durch die ansteigende Konzentration des freien Trypsins im Darmlumen werden die CCK-Spiegel gesenkt. Folglich nimmt die Ausscheidung mittels exokriner Pankreassekretion ab und die luminale Trypsinkonzentration sinkt. Die niedrigere Konzentration des Trypsins stimuliert daraufhin direkt die CCK-Sekretion, so dass der Regelkreis geschlossen wird (213). Nach WALSH 1995 übernimmt eher ein Trypsinogeninhibitor, der ebenso mittels exokriner Sekretion aus dem Pankreas freigesetzt wird, die Schlüsselrolle der negativen Rückkopplungsschleife bei der Regelung der CCK-Ausschüttung. Letzteres spielt aber eher für die CCK-Regulation bei Katzen und Hunden eine Rolle als beim Menschen (130).

Die CCK-Sekretion steht somit unter 'Feedback-control' intraluminaler Aminosäuren (AS), Fettsäuren (FS),  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{H}^{+}$ -Ionen, intraduodenaler Gallensäuren und in geringem Maße auch durch Pankreasenzyme (174).

#### **1.2.3.2.5 CCK<sub>A</sub>-Rezeptorantagonist Loxiglumid**

Loxiglumid ist ein hoch spezifischer CCK<sub>A</sub>-Rezeptorantagonist. Durch ihn werden mehrere potenzielle Zielfunktionen von CCK gleichzeitig blockiert. Die Magenentleerung wird beschleunigt, mehr Nährstoffe werden ins Duodenum transportiert und der gastrokolische Reflex wird gehemmt (15). Die Pankreassekretion wird unter Loxiglumid um 50 – 60% gesenkt, wobei nach oraler Aufnahme der Nahrung dieser Effekt geringer ist (30%) als nach duodenaler Perfusion der Mahlzeit (60%) (17). Der reine Effekt ergibt sich aus der Reaktionskette von Nahrungsapplikation, Reiz zur exokrinen Pankreassekretion und Hemmung durch Loxiglumid.



### **1.2.3.3 Pankreatische Polypeptid**

Das Pankreatische Polypeptid (PP) wird in den F-Zellen (identisch mit PP-Zellen) der Langerhans-Inseln und im exokrinen Gewebe des Pankreas synthetisiert (8). Die Kreuzreaktivität zu Peptid YY (PYY) und Neuropeptid Y (NPY) in Immunoassays führte anfänglich zu der Annahme, dass noch weitere PP-Zellen im ZNS und GIT (Oesophagus bis Colon) lokalisiert sind. SCHWARTZ et al. (176) widerlegten aber diese Vermutung und zeigten, dass das PP vor allem aus dem Bereich des Pankreaskopfes stammt. Nach einer Pankreatektomie konnten sie nämlich das PP nicht mehr nachweisen.

Das PP setzt sich aus 36 Aminosäuren zusammen. Die aktive Sequenz ist unbekannt. Beim Menschen konnte eine Halbwertszeit von 6,9 Minuten, eine 'clearance rate' von ungefähr 6 ml pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) pro Minute und ein Verteilungsvolumen von 51 ml pro kg KG gemessen werden (9). Mit zunehmendem Alter ist die PP-Konzentration im Vergleich deutlich höher. Sie steigt von der 3. bis zur 7. Lebensdekade von 12 pM auf ungefähr 50 pM an (181, 207). Eine mit dem Alter abnehmende Nierenfunktion dürfte, da die Nieren an der Metabolisierung des PP beteiligt sind, dafür ursächlich sein (19, 98).

#### **1.2.3.3.1 Sekretion des PP**

Bei der PP-Sekretion wird die basale Sekretion von der Sekretion auf einen Stimulus bei der Verdauung hin unterschieden. Die basale Sekretion fluktuiert über 60 – 90 Minuten synchron zur Spontansekretion der Magensäure und der Pankreassekretion (29). Typischerweise verläuft die postprandiale PP-Sekretion zweiphasig. Die erste Phase entspricht der cephalen Phase, wobei nach einem Sekretionsreiz ein starker, schneller Anstieg erfolgt, mit einem Maximum nach 15 - 30 Minuten. Die zweite Phase entspricht der gastrointestinalen Phase, welche durch ein niedrigeres, langanhaltendes Plateau über ca. 5 Stunden gekennzeichnet ist. Danach fällt die Konzentration auf basale Ausgangskonzentrationen zurück (178, 179).

#### **1.2.3.3.2 Regulation der PP-Freisetzung**

Initial nach Nahrungsaufnahme erfolgt über den gastropankreatischen Reflex mittels langer vagovagaler Leitungsbahnen die Stimulation zur PP-Freisetzung (176-178). Die Aktivierung des vagalen Reflexes erfolgt afferent über die cepale Stimulation oder über Nahrungs- und Dehnungsrezeptoren im GIT (176-178). Die unterschiedlichen Sekretionsreize lassen dabei eine kombinierte humorale und vagal-cholinerge Regulation der PP-Sekretion erwarten. Bei intestinaler Applikation geben die Nahrungsbestandteile -in absteigender Reihenfolge Aminosäuren (AS), Fettsäuren (FS), Glukose- den Sekretionsreiz (8, 195, 207). Eine akute Hyperglykämie führt sowohl im Nüchternzustand als auch nach Nahrungsaufnahme zu einer Hemmung der PP-Sekretion (113).

Die efferent vagale Leitungsbahn des gastropankreatischen Reflexes enthält ein nikotinerg aktiviertes peripheres Neuron und die Übertragung am Erfolgsorgan erfolgt vorwiegend mittels ACh über einen muskarinergen Rezeptor (207). Atropin hemmt demzufolge die durch Nahrung ausgelöste PP-Sekretion (197).

Die humorale Regulation erfolgt wahrscheinlich unter adrenerger und dopaminergener Kontrolle, da nach BERGER et al. bei körperlicher Anstrengung die PP-Sekretion unter beta-adrenerger Blockade abnahm und unter alpha-adrenerger Blockade anstieg (19).

#### **1.2.3.3.3 Funktion des PP**

Die Zielfunktion des PP ist die Regulation der Pankreassekretion. Es inhibiert die Pankreassekretion in den Azini und Gängen des Pankreas und führt via Reduktion der Ausscheidung und via praesynaptischer Modulation der ACh-Freisetzung zur reduzierten Volumen-, Bikarbonat- und Proteinsezernierung (183). Das vermittelnde Zellsignal ist bislang unbekannt (213). Möglicherweise spielt eine 'Feedback'-Hemmung eine Rolle.

Als humoraler Marker des vagal-cholinergen Tonus hat das PP große Bedeutung erlangt, wohingegen eigene Effekte dieses Peptids auf die gastrointestinale Funktion vermutlich eher von untergeordneter Bedeutung sind.

### **1.3 Interaktion des cholinergen Nervensystems und des Cholezystokinins**

Der peristaltische Reflex, der für die postprandiale propulsive Aktivität ursächlich ist, besteht aus einer Kombination aus oraler Kontraktion, vermittelt durch ACh oder Tachykininen (z.B. Substanz P) und gleichzeitiger distaler Relaxation, vermittelt durch VIP oder NO. Ein neuronaler Regelkreis steuert dabei die Ausschüttung von VIP und die Produktion von NO (110). Das CCK stimuliert im Vergleich zu den hemmenden Opioiden in einzelnen exzitatorischen Motoneuronen die Ausschüttung von ACh (110).

Beide Systeme scheinen gleichermaßen an der Regulation der interdigestiven Enzymsekretion beteiligt zu sein (3). Jedoch dominiert das CCK gegenüber dem cholinergen System als Regulator der postprandialen Kontraktion der Gallenblase und scheint hauptsächlich die Magenentleerung von Flüssigkeiten zu kontrollieren, nicht aber die von fester Nahrung (15). In der cephalen Phase ist das cholinerge Nervensystem maßgeblich an der Regulation der Magen- und Pankreassekretion beteiligt (7), wobei das endogene CCK einen Teil der Vermittlung übernehmen kann (84).

Die Regulation der gastralen Phase der Pankreassekretion ist bisher noch unklar. Es wird aber eine besondere Rolle des Gastrins und seiner verschiedenen Formen vermutet (7). Die nach einem Nahrungsreiz auftretende intestinale Phase der Pankreassekretion und die antropylorische Aktivität wird überwiegend cholinerg reguliert und mittels CCK moduliert (4, 5, 84, 175). Das endogene CCK wirkt auf die gastrointestinalen Zielgewebe gerade über vagale Afferenzen. Am eindeutigsten ist dieser Effekt für die Pankreassekretion belegt (84). Die Modulation der cholinergen Nervenendigungen des Parasympathikus führt dabei zu einer Anregung der Azinuszellen des Pankreas (213).

Auch wenn die Effekte von CCK auf die Pankreassekretion und die PP-Freisetzung überwiegend cholinerg vermittelt sind, sollte nach FIGLEWICZ et al. 1987 auch die direkte zentrale und die mittels peripherer Neurone vermittelte CCK-Wirkung berücksichtigt werden (5, 54).

Wie oben beschrieben, interagieren im GIT das neuronale und hormonelle System eng miteinander, zusätzlich sind parakrine Effekte zu berücksichtigen (7). Die verschiedenen Abschnitte des GIT werden dabei unterschiedlich von den einzelnen Faktoren beeinflusst.

## **2 Hypothesen**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung des cholinergen Einflusses und des endogenen CCK als physiologische Regulatoren der postprandialen Jejunummotilität und des jejuno-caecalen Transits beim Menschen zu untersuchen.

Es wurden folgende Hypothesen untersucht:

1. Der Muskarinrezeptorantagonist Atropin und der CCK-Rezeptorantagonist Loxiglumid verhindern nicht die Induktion des postprandialen Motilitäts-musters.
2. Der cholinerge Einfluss ist gegenüber dem endogenen CCK der dominantere Regulator der postprandialen Jejunummotilität.
3. Atropin und Loxiglumid reduzieren die Aktivität und beeinflussen das Muster der postprandialen Jejunummotilität.
4. Der Dünndarmtransit wird durch Atropin und Loxiglumid verzögert.

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Ethikkommission**

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Philipps-Universität in Marburg, Deutschland, vorgelegt und von dieser genehmigt.

#### **3.2 Probanden**

##### **3.2.1 Auswahl der Probanden**

Die Studie wurde an neun freiwilligen gesunden männlichen Probanden im Alter von 24 bis 29 Jahren (Durchschnitt 26,4 Jahre) durchgeführt. Nachdem RIEZZO et al. (159) eine Abhängigkeit des Transits vom Alter der Probanden nachwiesen und WALD et al. (205) eine vom Geschlecht, war somit das Kollektiv homogen.

Zum Zeitpunkt der Studie lag das Körpergewicht der Probanden zwischen 64 und 95 kg. Mit einem 'body mass index' (BMI) von 20 bis 25 (Mittelwert BMI 22,5) und einer Körperoberfläche von 1,82 bis 2,27 m<sup>2</sup> (Mittelwert 1,98 m<sup>2</sup>) waren alle Probanden normalgewichtig.

Keiner der Studienteilnehmer hatte in der Anamnese oder im Verlauf der Studie eine gastrointestinale Operation, funktionelle Beschwerden, gastrointestinale, endokrine oder andere systemische Erkrankungen. Alle Probanden waren Nichtraucher und hatten keine Lungenerkrankungen. Während der Durchführung der Studie nahm keiner der Probanden zusätzliche Medikamente ein. Die Studiendaten wurden anonymisiert gespeichert und ausgewertet.

Vor Aufnahme in die Studie erfolgte mit allen Probanden ein ausführliches Aufklärungsgespräch. Alle Probanden bestätigten ihre Zustimmung auf einem studien-spezifischen standardisierten Aufklärungsbogen (vgl. Anhang Seite 104 - 105).

### **3.2.2 Vorbereitung der Probanden**

#### **Am Versuchsvortag**

Um die Ergebnisse des H<sub>2</sub>-Atemtests nicht zu beeinträchtigen, hielten alle Probanden ab dem Vortag des Versuches einen genauen Nahrungsplan ein (vgl. Anhang Seite 107). Das Frühstück durfte wie üblich eingenommen werden. Ab 12:00 Uhr wurde der Tagesbedarf nur noch mittels einer geringen Menge Kohlenhydrate und einem größeren Anteil an Proteinen oder Fetten gedeckt. Modifiziert nach ENGLYST et al. 1986 (44), OLESEN et al. 1999 (136) und ANDERSON et al. 1981 (12), CALLOWAY et al. 1966 (26) waren folgende Nahrungsmittel zu meiden:

1. Milchprodukte
2. Marmelade, Süßigkeiten
3. Alkohol, Limonade oder ähnliche Getränke
4. Bohnen, Sojabohnen, Zwiebeln, Lauch, Radieschen, Blumenkohl, Brokkoli und andere Kohlsorten, Paprika, Spargel
5. Apfel-, Banane-, Grapefruit-, Pflaumen- oder ähnliche Säfte
6. Kartoffelmehl und Weizenmehl

Zur Zwischenmahlzeit waren nach HICKEY et al. Orangen oder Birnen erlaubt (69). Die Abendmahlzeit vor 19:00 Uhr bestand aus Brot mit Wurstaufschnitt oder Käse, grünem Salat mit Tomaten oder Möhren und dazu Mineralwasser oder Tee. Bis 22:00 Uhr war dann nur noch Mineralwasser oder Tee erlaubt. Ab 22:00 Uhr bestand Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz bis zum Versuchsbeginn.

Mit diesem Nahrungsplan wurde sichergestellt, dass es keine H<sub>2</sub>-Exhalation vor Studienbeginn gab und dass kein frühzeitiger H<sub>2</sub>-‘peak‘ durch verzögert verdaute Nahrung ausgelöst wurde.

#### **Am Versuchstag**

Der Proband wurde zu einer intensiven Zahnpflege angehalten, um Nahrungsreste und Bakterien aus den Zahnzwischenräumen zu eliminieren und eine frühzeitige H<sub>2</sub>-Produktion zu vermeiden. Um 6:30 Uhr am Morgen des Experiments erschien der Proband somit nach einer Nüchternphase von 11,5 Stunden zur Studie. Die Anreise

zur Universität erfolgte mittels Taxi oder Bus, da Anstrengungen vor und während der Studie zu vermeiden waren. MC RAE et al. zeigten nämlich 1982 (117), dass psychischer Stress die jejunale Motilität hemmt, wohingegen nach PAYNE et al. 1983 (141) physische Anstrengung und nach DITTO et al. 1998 (39) psychische Belastung zu einem beschleunigten Transit führen.

Im Labor spülte und gurgelte der Proband den Mund- und Rachenraum zwei Mal für jeweils 30 Sekunden mit 15 ml Chlorhexidindigluconat-Lösung 2%, da nach THOMPSON et al. (199) und MASTROPAOLO et al. (115) somit eine Reduktion der vorzeitigen H<sub>2</sub>-Exhalation durch Elimination der bakteriellen Mundflora zu erzielen war. Erst danach wurde die basale Wasserstoffkonzentration in der endexpiratorischen Atemluft mittels eines Gaschromatographen (Philips PU 4500 Chromatograph, Philips GmbH, Deutschland) bestimmt. Nur wenn das Ergebnis der basalen H<sub>2</sub>-Messung den Wert Null hatte, wurde das Experiment gestartet.

Je eine Venenverweilkanüle (Vasofix Braunüle, 18 G / 1¾, 1.3 x 45 mm, 96 ml pro Minute, Braun Melsungen, Deutschland) wurde für die Dauer der Versuche in die Vena intermedia cubiti dextra und sinistra gelegt. Dabei diente die eine Kanüle der Blutentnahme zur Hormonbestimmung und die andere der Infusion der einfach verblindeten, randomisierten Medikamentenlösungen. Für die gesamte Zeit der Messung saßen die Probanden zur Minimierung von Artefakten bei der Manometrie mit 40 Grad erhöhtem Oberkörper auf einer Liege. Zur Vermeidung tageszeitlicher Schwankungen auf die Motilität erfolgte bei allen Probanden in Anlehnung an die Studie von KELLOW et al. 1986 die Messung im Wachzustand und zur gleichen Tageszeit (88).

### **3.3 Manometrie**

Da die Parameter der 'electrical activity' in Form der Potentialschwankungen an der Darmwand mit der 'mechanical activity' in Form der Kontraktionen der Darmmuskulatur korrelieren, kann die Motilität mittels intraluminaler Druckmessung, der sogenannten Manometrie, gemessen werden (114).

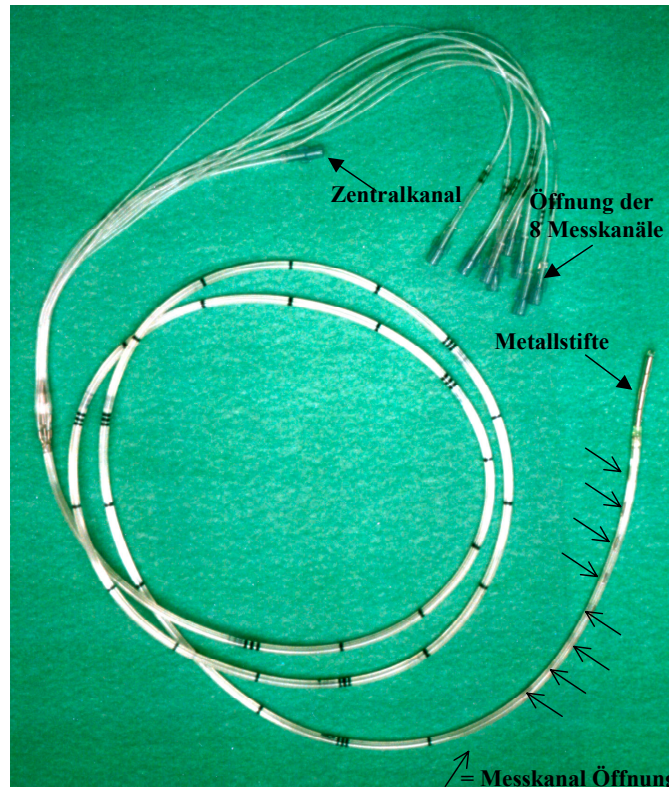


### **3.3.1 Manometriesonde**

Zur Messung der Jejunummotilität wurde eine Perfusionsmanometriesonde (ICM 3/8 Perfusionsmanometrie-Katheter, Arndorfer Medical Specialists, Greendale WI, USA) verwendet.

Bei dieser 2,40 m langen Sonde handelt es sich um einen aus Polyvinyl hergestellten flexiblen Schlauch, der aus acht Messkanälen und einem Zentralkanal besteht. Die acht Kanäle sind zirkulär nach dem Schachtelungsprinzip um den Zentralkanal angelagert, d.h. jeder Kanal befindet sich im Vergleich zum vorhergehenden radiär 45° versetzt. Die oral gerichteten Enden der einzelnen Kanäle weisen eine Anschlussvorrichtung für das Perfusionssystem und die Messgeräte auf. Die kaudal gerichteten Enden, die zur Druckmessung dienen, enden jeweils im Abstand von 2 cm proximal der Zentralkanalöffnung. Nach SARNA et al. 1989 wird dieser Abstand am ehesten den überwiegend kurzstreckigen Wellenfortleitungen im Jejunum gerecht (168). Der Zentralkanal endet am weitesten distal, ca. 5 cm vor dem Sondenende. Das wirkliche Sondenende wird durch vier jeweils 1 Zentimeter lange in die Sonde eingebrachte Metallstifte gebildet, die unter Ausnutzung der Schwerkraft die Sonde leichter in Position bringen lassen und auch halten.

Das Foto (Abbildung 3.1) auf der nachfolgenden Seite zeigt zur Verdeutlichung eine solche Sonde.



**Abbildung 3.1: Foto der Jejunalsonde für die Dünndarmmanometrie**

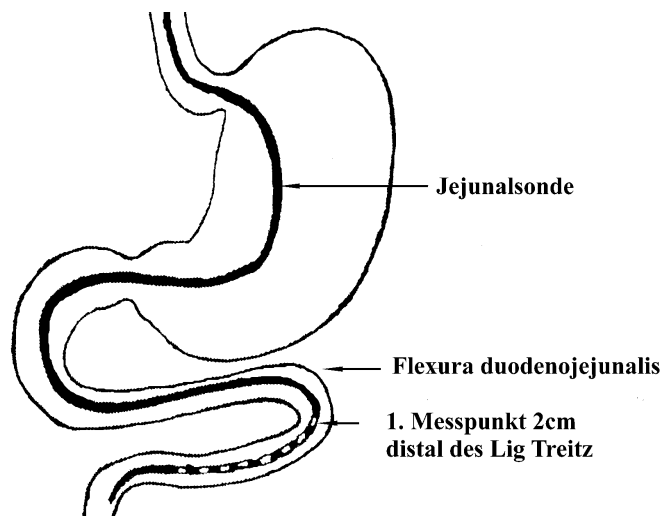
Auf dem obigen Foto ist eine 2,40 m lange Sonde mit Metallstiften an der Sondenspitze abgebildet. Um den Zentralkanal sind radiär nach dem Schachtelungsprinzip 8 Messkanäle gruppiert, deren Öffnungen im Verlauf der Sondenspitze im Abstand von 2 cm mit offenen Pfeilspitzen markiert sind. Das Sondenende wird durch Metallstifte gebildet und der Anfang durch die jeweiligen Anschlussvorrichtungen der Messkanäle.

### **3.3.2 Platzierung der Manometriesonde**

Vor jedem Versuch wurde die Perfusionsmanometriesonde an der Luft-Hydraulischen Pumpe angeschlossen und auf Patientenniveau kalibriert. Nach Diskonnektion wurde zur besseren Führung bei der Platzierung der Sonde ein teflonisierter, gerader, extra steifer Führungsdraht (THSF-35-400-AES, COOK Deutschland GmbH, Mönchengladbach, Deutschland) in den Zentralkanal eingebracht. Die Sonde wurde naso-gastro-duodeno-jejunal gelegt. Zur besseren Akzeptanz bei der Anlage wurde zuvor auf die Nasenschleimhaut und auf die Rachenhinterwand ein Lokalanaesthetikum (Xylokain Gel bzw. Spray 2%, Astra Chemicals, Wedel, Deutschland) aufgebracht. Das oben genannte Gel wurde auch auf die Sondenspitze aufgebracht, damit diese gleitfähiger wurde. Die Sonde wurde

nasal in Rechtsseitenlage durch den Magen ins Duodenum eingeführt und dann in Linksseitenlage weiter ins Jejunum vorgeschoben.

Die folgende Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der Sondenlage nach Platzierung im Jejunum während der Messung. Alle acht Messkanäle liegen distal der Flexura duodenojejunalis (Ligamentum Treitz). Die Öffnung des ersten Kanals, also die gleichzeitig am weitesten proximale Öffnung aller 8 Kanäle, liegt dabei ca. 2 cm distal des Treitz'schen Bandes.



**Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Sonde und Platzierung während der Messung**

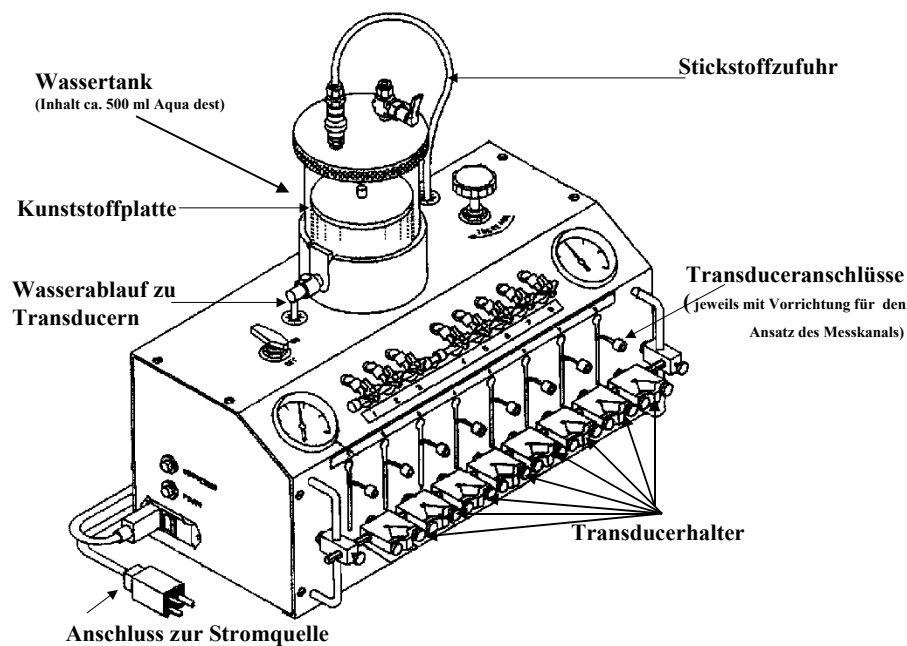
Die Abbildung demonstriert die Lage der Sonde während der Messung. Alle acht Messkanalöffnungen wurden distal des Ligamentum Treitz platziert, wobei der 1. Messpunkt 2 cm distal desselben zu liegen kam.

Die korrekte Lage der Messsonde wurde durch eine kurze Röntgendurchleuchtung überprüft. Durch Verwendung einer speziellen Durchleuchtungsanlage mit Bildspeicher lag die Durchleuchtungszeit unter der Nachweisgrenze von 5 Sekunden (0,2 bis 0,4 mSv). Es entstand also keine messbare Strahlenbelastung.

Nach Platzierung und Lagekontrolle wurde die Sonde mit einem Pflasterstreifen auf dem Nasenrücken des Probanden fixiert. Erst danach wurde langsam der Führungsdraht aus dem Zentralkanal entfernt und die Öffnung des leeren Kanals mit einem Universal-Verschlussstopfen (Braun-Melsungen AG, Deutschland) verschlossen. Zur Messung wurde der proximalste der 8 Kanäle mit der Nahrungsinfusionspumpe und die übrigen 7 Kanäle erneut mit der Luft-Hydraulischen Pumpe konnektiert.

### 3.3.3 Manometriergerät

Das Manometriergerät (8 Kanal Wasserpumpe, Arndorfer Medical Specialists, Greendale WI, USA) ist eine Luft-Hydraulische Pumpe. Mit hohem und konstantem Druck wird in der Pumpe Luft komprimiert und damit destilliertes Wasser durch sehr kleine und wenig dehnbare Kapillaren getrieben. Die nachfolgende Schemazeichnung zeigt die verwendete 8 Kanal-Wasserpumpe der Firma Arndorfer.



**Abbildung 3.3: Schema der Manometriepumpe**

Dargestellt ist das Schema der Wasserpumpe der Firma Arndorfer. Der Wassertank mit Kunststoff hat auf der einen Seite Anschluss zur Stickstoffflasche und auf der anderen Verbindung zu den 'Transducern' mit den jeweiligen Anschlüssen zu den Sondenkanälen.

Die Perfusionspumpe der Firma Arndorfer verfügt über einen Wassertank, der einen Anschluss zu einer mit Stickstoff gefüllten Gasflasche hat. In dem Wassertank befinden sich ungefähr 500 ml destilliertes Wasser (Braun-Melsungen AG, Deutschland). Zwischen dem Wasser und dem Stickstoff, also auf der Wasseroberfläche, schwimmt eine Kunststoffplatte. Sie verhindert die Anreicherung des Wassers mit dem Stickstoff, der während der Messung mit konstant hohem Druck (15 psi, 776 mmHg) in den Wassertank eingebracht wird.

Aus dem Wassertank gelangt das destillierte Wasser über einen Druckregler in acht Stahlkapillaren. In der Folge passiert es jeweils mit einer Flussrate von 0,3 ml pro Minute pro Kanal je einen Druckaufnehmer, bevor es über einen 'Luer Lock'-Anschluss in die einzelnen Sondenkanäle übergeht.

### **3.3.4 Prinzip der Perfusionsmanometrie**

Die Perfusionsmanometrie ist ein Verfahren zur intraluminalen Druckmessung, wobei die intraluminale Sonde je nach Ziel der Untersuchung an definierten Messpunkten im GIT liegt und in definierten Zeitabschnitten die verschiedenen Drücke als Resultat der phasischen Kontraktionen der Ringmuskulatur erfasst werden. Die dafür verwendete Perfusionspumpe arbeitet nach dem Prinzip 'high pressure, low compliance'. Das besagt, dass im Wassertank der Pumpe ein hoher Druck aufgebaut wird, der das Wasser bei geringer Dehnbarkeit der nachgeschalteten Elemente durch diese drückt. Folglich muss intraluminal ein nur kleiner Druck aufgebaut werden, der extracorporal zu einer messbaren Veränderung führt. Tonische Kontraktionen und Veränderungen der Längsmuskulatur werden durch dieses Verfahren nicht erfasst und müssen mit anderen Messmethoden beurteilt werden (63, 167).

ARNDORFER et al. zeigten 1977 erstmals bei der Oesophagusmanometrie, dass minimal nachgiebige hydraulisch-kapilläre Infusionssysteme in Verbindung mit einem Personal Computer (PC) die Datenanalyse wesentlich vereinfachen (14).

Des weiteren ist nach SAMSOM et al. 1999 mit dieser Methode eine über mehrere Stunden dauernde Messung der Dünndarmmotilität möglich (164). Die Studien von BENSON et al. 1993 (18), HUSEBYE et al. 1990 (76), KATSCHINSKI et al. 1992 (84) und MELSEN et al. 1992 (122) geben ein Beispiel dafür, dass die Messkurven PC gestützt gespeichert werden können und nachfolgend sowohl visuell als auch mittels geeigneter Software auszuwerten sind.

MEARIN et al. bezeichnete 1993 die gastrointestinale Manometrie als eine geeignete Methode zum Monitoring eines pharmakologischen Effekts auf den GIT (118). Nach READ et al. 1983 (150) führt zwar die intraluminale Inhaltsvermehrung durch die Sonde konsekutiv zu einer erhöhten Flussrate und die Stimulation der Mechanorezeptoren der Mucosa durch selbige kann zu einer Beschleunigung des Transit führen. Dieser Effekt ist aber geringfügig und spricht nicht gegen die Perfusionsmanometrie.

Unter konstantem Druck durchströmt das destillierte Wasser in dieser Versuchsreihe mit einer Flussrate von 0,3 ml pro Minute die zirkulär angebrachten Mikrokapillaren des Untersuchungskatheters und tritt am distalen Ende des Schlauches durch die jeweiligen Seitenlöcher aus. Während einer Kontraktion des GIT erhöht sich am Seitenloch der Widerstand, gegen den das Wasser aus den Kapillaren austritt. Folglich steigt der Druck des Wassers im jeweiligen Kanal an. Der erhöhte Druck wird von einem angeschlossenen Druckwandler (Transducer Synectics Medical Frankfurt, Deutschland) extracorporal erfasst und die Drucksignale werden nachfolgend mit einer 'sample frequency' von 4 Hz digitalisiert und auf der Festplatte des PC's gespeichert. Die Diskrepanz im Durchmesser des zu untersuchenden Darmlumens zur Messsonde mit teilweiser Anlagerung einzelner Löcher an der Darmwand führt nach SUMMERS nicht zur Beeinträchtigung der Messmethode (192).

Die vom 'Transducer' gemessene Druckamplitude hängt von der Kraft ab, mit der sich die zirkuläre Muskulatur des Gastrointestinaltraktes kontrahiert. Durch eine Kontraktion an einem Messpunkt wird der Druck in der Umgebung, wo sich die Muskulatur nicht kontrahiert, allenfalls geringfügig verändert. Druckerhöhungen des Abdomens wie beim Husten, Lachen oder Pressen werden ebenfalls auf die Seitenlöcher übertragen und vom 'Transducer' in der Regel an allen Messpunkten gleichzeitig gemessen. Deshalb können diese Artefakte bei der Auswertung der Messkurven leicht identifiziert werden.

Das nachfolgende Foto (Abbildung 3.4) gibt eine Übersicht über den Probanden-Messplatz mit der Anordnung der Geräte.



**Abbildung 3.4: Darstellung des Probanden-Messplatzes**

Abbildung 3.4 zeigt die Anordnung der Geräte um die in der Mitte platzierte Liegefläche der Probanden. Am linken Bildrand ist die Perfusionspumpe sichtbar, die auf einem separaten Tisch neben der Liegefläche steht. Die 'Transducer' befinden sich dabei ungefähr in Höhe des zu untersuchenden 'Darms'. Rechts am Kopfende stehen neben der Liege die automatischen Infusionsdruckpumpen und daneben die Schnittstelle mit PC.

### **3.3.5 Auswertung der Motilität**

Die Analyse der Daten erfolgte PC gestützt mit validierter Software (Polygram OGI Software von Synectics, Arndorfer Medical Specialists, Greendale WI, USA) (84). Zu den aus den sieben Kanälen aufgezeichneten und anschließend gemittelten Rohdaten zählten:

1. die Gesamtzahl der Kontraktionen pro 240 Minuten Versuchsdauer.
2. die Dauer der einzelnen Kontraktionen in Sekunden.
3. die Amplitude der einzelnen Kontraktionen in mmHg.
4. der Motilitätsindex (MI), als integrierte Fläche unter der Kurve.

Die Vorlaufzeit und die postprandiale Versuchsdauer von 240 Minuten unter intestinaler Perfusion wurden in 10 minütige Sequenzen eingeteilt. Nach BENSON et al.

(18) wurde für die manuelle und visuelle Erkennung der Kontraktionsmusters eine gute inter- und intraindividuelle Übereinstimmung der Ergebnisse bewiesen und die Markierung erlaubte eine gute Analyse in Bezug auf die Anzahl, Amplitude und Dauer der individuellen Kontraktionen.

Die 'base-line' der Kontraktionsaktivitäten wurde in der Auswertung mit Hilfe des PC für jede Minute neu berechnet. Somit wurden Fehlinterpretationen durch Tonuschwankungen vermieden.

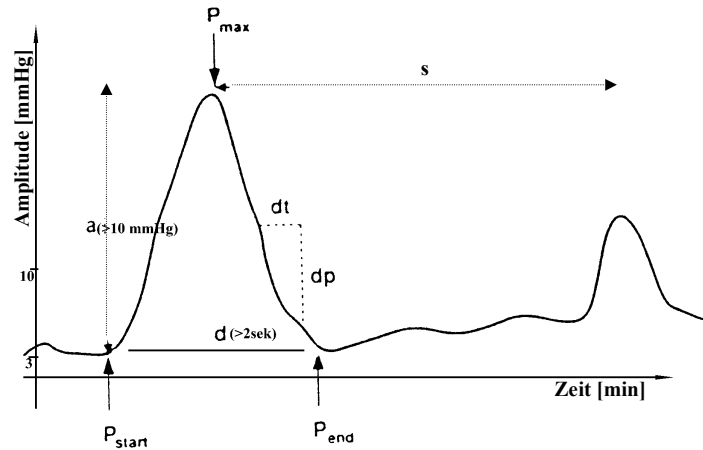
Die Kontraktionsdauer wurde als Differenz zwischen zwei Zeitpunkten definiert, an denen die Kontraktion die 'base-line' um mindestens 3 mmHg überschritt. Dieser Druck galt als Schwellenwert. Wie von HUSEBYE et al. (76) empfohlen, wurden nur 'peaks' als Kontraktionen gewertet, wenn sie mehr als 2,0 Sekunden anhielten. Des weiteren mussten die Kontraktionen eine Höhe von mehr als 10 mmHg erreichen (18, 84, 122).

Für jede Kontraktion wurde die spezifische Fortleitungsdistanz eruiert. Die Kontraktion galt per Definition dann als fortgeleitet, wenn der Kontraktion im Kanal  $n$  in einem bestimmten Zeitfenster (3,5 Sekunden) die Kontraktion im Kanal  $n + 1$  folgte. Das Zeitfenster für die Fortleitung wurde abgeleitet aus der sichtbaren Fortleitung der Kontraktionen in der Phase III. Mittels eines Filters wurden alle anderen Kontraktionen eliminiert. Als Artefakte galten die in allen 7 Kanälen gleichzeitig und gleich konfigurierten Kontraktionen. Diese fielen bei den Ergebnissen aus der Wertung heraus.

Der MI, der ein quantitatives Maß der motorischen Aktivität widerspiegelt, entspricht der integrierten Fläche unter der Kurve der Amplitude über die Zeit.

Die auf der nächsten Seite folgende Illustration (Abbildung 3.5) zeigt zwei Kontraktionswellen mit den in dieser Studie oben benannten Grenzwerten.





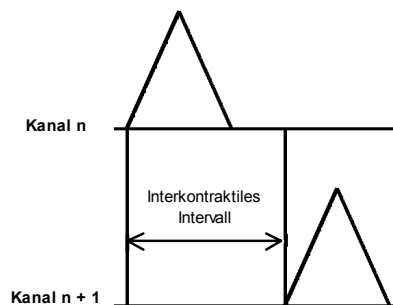
**Abbildung 3.5: Illustration zweier Kontraktionswellen**

Die Abbildung zeigt die Grenzwerte der validierten Software.  $P_{\text{start}}$ ,  $P_{\text{max}}$ , und  $P_{\text{end}}$  steht für den Kontraktionswellen-Start, das Wellen-Maximum und das Wellen-Ende. Der Buchstabe  $a$  steht für die Amplitude,  $d$  für die Dauer und  $s$  für die Zeit zwischen den Kontraktionen. Die Druckänderungsgeschwindigkeit wird mit  $dp \times dt^{-1}$  angezeigt.

Neben den oben genannten Parametern wurden mit Hilfe der Rohdaten das

#### 5. interkontraktile Intervall bei prograden und retrograden Kontraktionen

berechnet und ausgewertet. Das interkontraktile Intervall gab dabei die Fortleitungsgeschwindigkeit der Kontraktionen an. Per definitionem handelt es sich dabei um die Zeit (in Sekunden) zwischen Beginn der fortgeleiteten Kontraktion im Kanal  $n$  und dem Beginn der Kontraktion im Kanal  $n+1$ . Ein positiver Wert für das interkontraktile Intervall zeigt dabei eine prograde Kontraktion und ein negativer eine retrograde Kontraktion. Die Abbildung 3.4 veranschaulicht diese Definition.



**Abbildung 3.6: Interkontraktiles Intervall**

Das Interkontraktile Intervall ist die Zeit vom Beginn der fortgeleiteten Kontraktion im Kanal  $n$  bis zum Beginn der Kontraktion im Kanal  $n+1$ . Ein positiver Wert für das Interkontraktile Intervall zeigt eine prograde Kontraktion und ein negativer eine retrograde Kontraktion.

### **3.4 Testmahlzeit**

#### **3.4.1 Zusammensetzung der Testmahlzeit**

Die flüssige hochmolekulare Testmahlzeit (Biosorb<sup>®</sup>Sonde-Sondennahrung, Pfrimmer Nutricia, Erlangen, Deutschland) die in dieser Studie verwendet wurde, ist frei von Gluten, Purin, Ballaststoffen und Fruktose sowie annährend cholesterin- und laktosefrei (kleiner 0,025 g pro 100 ml). Die Nahrung enthält 16% Eiweiß, 35% Fett und 49% Kohlenhydrate. Der Eiweißanteil besteht dabei aus hochwertigem, leicht verdaulichem Milcheiweiß, der Fettanteil aus pflanzlichen Ölen und der Kohlenhydratanteil aus einem ausgewogenen Gemisch aus Mono-, Oligo- und Polysacchariden. Der Hauptbestandteil ist das Maltodextrin, eine modifizierte Maisstärke. Der Brennwert der Testmahlzeit beträgt 421 kJ (100 kcal.) pro 100 ml. Die aufgeschlüsselte Nährstoffrelation dient nach SAMSOM et al. 1999 zur Erzeugung eines postprandialen Musters (164).

#### **3.4.2 Applikation der Testmahlzeit**

Die Nahrung lief über 240 Minuten kontrolliert mit Hilfe einer automatischen Druckinfusionspumpe (Infusomat segura, Kobe, Marburg, Deutschland) über den proximalsten Kanal direkt ins Jejunum ein. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 2,5 ml pro Minute (2,5 kcal. pro Minute), um sicher ein postprandiales Muster zu erzeugen. Vorversuche hatten ergeben, dass eine niedrigere Kalorienmenge pro Minute nicht reproduzierbar das postprandiale Muster erzeugte. Außerdem wurde in der vorliegenden Studie dem Messvorgang eine Vorlaufzeit zur Anpassung an die Versuchsbedingungen voran gestellt. Somit konnte eine Adaptation an das Messsystem stattfinden.

Mit der Instillation der Nahrung begann die Stimulationsperiode und endete die Vorlaufzeit.

### **3.5 Transitzeit**

#### **3.5.1 Prinzip der Transitzeit**

Bei normaler Dünndarmflora erfährt Lactulose (Bifiteral®) als inerte Marker im Dünndarm keinerlei Veränderung. Im Colon wird sie durch die dortigen Bakterien zu Essigsäure und Milchsäure fermentiert. Als Nebenprodukt der Fermentation entsteht unter anderem auch Wasserstoff ( $H_2$ ), der zum grossen Teil über die Colonmukosa aufgenommen wird. Über den Blutweg wird dieser dann zu den Alveolen der Lunge transportiert. Dort unterliegt er aufgrund geringer Löslichkeit im Blut bei einmaliger Passage einer fast vollständigen 'clearance'. Dieses Prinzip macht man sich bei  $H_2$ -Exhalationstests zur Bestimmung der Transitzeit zu Nutze. Die jejuno-caecale Transitzeit umfasst die Zeit für den Transport der Nahrung vom Jejunum zum Caecum, mit anschließender Fermentation und Transport von  $H_2$  zu den Alveolen und folgender Exhalation. Nach LEVITT 1969 verhält sich die Gesamtsumme des in einer bestimmten Zeit ausgeatmeten  $H_2$  proportional zu der intestinalen  $H_2$ -Produktion (104).

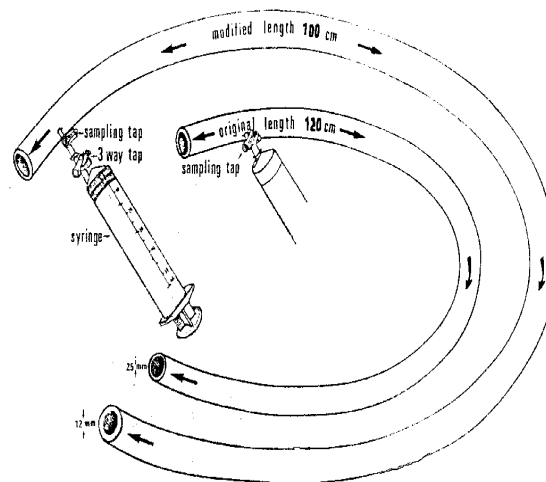
Vor Versuchsbeginn musste eine basale  $H_2$ -Probe bei 0 ppm liegen, damit der  $H_2$ -Anstieg durch erfolgten jejuno-caecalen Transport nicht überdeckt wurde. Die nächste Probenentnahme erfolgte 25 Minuten nach Beginn des Vorlaufs, das bedeutet vor Start der Nahrungsinstillation. Über insgesamt 240 Minuten erfolgten regelmäßig  $H_2$ -Messungen in 10 minütigen Abständen. Die jejuno-caecale Transitzeit wurde dabei als Zeitraum definiert, der von Beginn der Instillation der Nahrung bis zum ersten von drei in Folge exhalierten Atemstößen mit einer  $H_2$ -Konzentration größer 10 ppm reichte. Mit diesem Messverfahren wurden intraindividuelle Schwankungen weitgehend eliminiert.

Betrachtet man den Transit als ein Ergebnis der Motilität, so wird er beeinflusst durch den Ort und die Geschwindigkeit der Applikation der Nahrung. Bezogen auf den Einflussfaktor Nahrung wurde beschrieben, dass nicht die Konsistenz (67, 112), sondern die Menge der nicht resorbierten Kohlehydrate im Ileum und die Art der Zusammensetzung der Nahrungsmittel (145) den Transit maßgeblich beeinflussten.

Nach HASLER et al. 1999 (68) verzögert sich der Transit proportional zur ansteigenden Kalorienzahl. Dies belegen auch Studien von READ 1984 (151), HOLGATE und READ 1985 (71) oder WELCH et al. 1988 (209), die bei einer Fett- oder Proteininfusion ins Ileum eine deutliche Verzögerung des Dünndarmtransits nachweisen konnten.

### 3.5.2 Bestimmung der Transitzeit

In Anlehnung an die von PRESSMAN et al. 1987 (144) beschriebene H<sub>2</sub>-Atemtestmethode wurde diese Methode zur Messung des Dünndarmtransits eingesetzt. Bei dieser Technik wurde das von METZ et al. 1976 (124) modifizierte Haldane-Priestley-Rohr eingesetzt und anschließend die H<sub>2</sub>-Konzentration in der gewonnenen Luft mittels Gaschromatographie bestimmt. Die Modifikation bestand aus einer Perfusorspritze, die über einen Dreiwegehahn (Braun Melsungen, Deutschland) mit einem Schlauch (ca. 100 cm lang mit ca. 10 mm Innendurchmesser) und einem Pappmundstück in Form einer kleinen spitzen Tüte verbunden war. Das nachfolgende Schema (Abbildung 3.7) gibt dazu eine Übersicht.



**Abbildung 3.7: Schema des modifizierten Haldane-Priestley-Rohrs**

Nach METZ (124) modifiziertes Haldane-Priestley-Rohr mit Perfusorspritze, die über einen Dreiwegehahn mit einem Schlauch (ca. 100 cm lang mit ca. 10 mm Innendurchmesser) und einem Pappmundstück in Form einer kleinen spitzen Tüte verbunden ist.

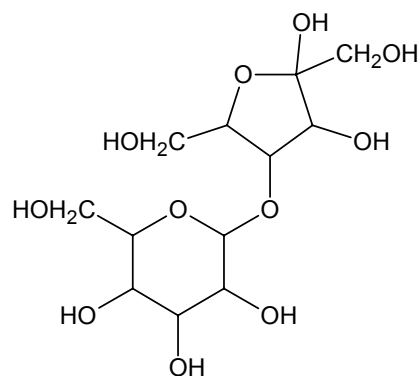
Nahe dem Ende einer verlängerten Exhalation wurde bei gleichbleibender Ausatmung eine ca. 30 ml messende Probe der expirierten Luft in einer Spritze gesammelt. Bei kontrolliert langsamem Zug am Spritzenkolben -die Entnahmegeschwindigkeit der Probe war zu jedem Zeitpunkt niedriger als der expiratorische Fluss im Haldane-Priestley-Rohr- floss der Überschuss der Ausatmung über die Verlängerung des Rohres ab. Bei schnellem Verschluss der Spritze wurde weiterhin die Kontamination der entsprechenden Probe durch Umgebungsluft vermieden.

Die Wasserstoffkonzentration wurde direkt gegen einen Standard im Gaschromatographen (Philips PU 4500 Chromatographen, Philips GmbH, Deutschland) gemessen und in  $\mu\text{mol pro L}$  Ausatemungsluft angegeben. Nach METZ (124) entspricht die mittels dieser Technik gewonnene  $\text{H}_2$ -Probe näherungsweise der Alveolarluft und gestattet reproduzierbare und mit komplizierteren Messmethoden vergleichbare Ergebnisse.

### 3.6 Pharmaka

#### 3.6.1 Lactulose

In der vorliegenden Studie wurde 15 g Lactulose 98% kristallin (Firma Carl Roth GMBH & CO KG aus Karlsruhe) eingesetzt. Die Abbildung zeigt die Strukturformel von Lactulose.



**Abbildung 3.8: Strukturformel von Lactulose**

Lactulose ist eine 1,4-oxo- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-D-fructose. Damit handelt es sich um ein Disaccharid mit 1,4-glykosidisch verknüpften Monosacchariden.

Die Lactulose wurde in Anlehnung an CASELLAS et al. 1998 (28) in 20 ml heissem Wasser (Aqua ad injectabilia, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) gelöst und handwarm als Bolus der Nahrung zugesetzt. Die Applikation erfolgte eine Minute nach Beginn der Nahrungsinstillation über den proximalsten Kanal der Manometriesonde in das Jejunum.

Milchsäure und Essigsäure sind osmotisch aktiv und wirken aufgrund ihrer fehlenden Resorbierbarkeit anregend auf die Peristaltik und beschleunigen den Dünndarmtransport (2, 30, 46). Um die Beeinflussung der Motilität so gering wie möglich zu halten und gleichzeitig für die Fermentation und Transitzeitbestimmung eine ausreichende Substratmenge zur Verfügung zu haben, wurde in Übereinstimmung mit den Studien von DI LORENZO et al. (37) und READ et al. (148) 15 g Lactulose 98% der Nahrung zugesetzt. Über den H<sub>2</sub>-Atemtest zeigt sie das Eintreffen der Nahrungsfront im Colon, speziell des Caecum an. Nach BOND et al. (22) und READ (145) besteht auf diese Art und Weise eine gute Korrelation des H<sub>2</sub>-Atemtests mit der Kontraktionsfrequenz. Zur weiteren Senkung der intra- und inter-individuellen Variabilität wurden bei der Mischung der Lactulose mit der Nahrung die Erkenntnisse von BROOY et al. (23) CASELLAS et al. (28), LADAS et al. (97), READ et al. (145) und STANIFORTH et al. (188) genutzt.

### 3.6.2 Atropin

Es wurde Atropinsulfat Braun 0,5 mg in Aqua ad injectabilia (Braun Melsungen, Deutschland) verwendet. Dies ist ein Atropinsalz mit schneller Wirkung. Die folgende Abbildung zeigt die Strukturformel von Atropin.

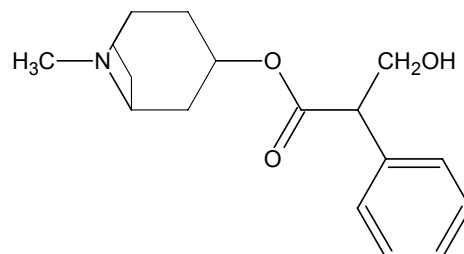


Abbildung 3.9: Strukturformel von Atropin

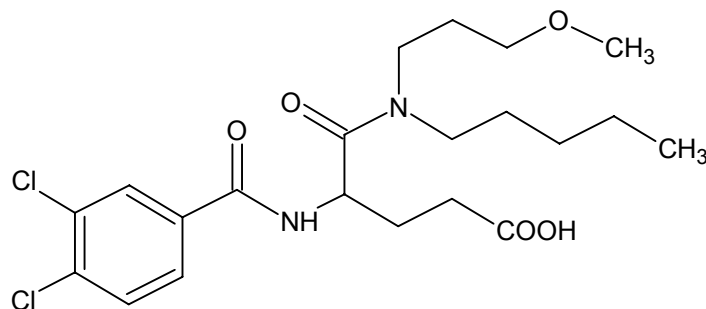
Atropin ist ein Parasympatholytikum. Es antagonisiert kompetitiv nicht selektiv die Wirkung von ACh an allen muskarinergen ACh-Rezeptor Subtypen (86).

Ein Teil des Alkaloids wird insbesondere in der Leber abgebaut. Atropin und seine Metabolite werden dann mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit wird mit ca. 2,5 Stunden angegeben.

Es wurden 5 µg pro kg KG als 'loading-dose' gefolgt von 5 µg x (kg KG x Stunde)<sup>-1</sup> als Erhaltungsdosis verwendet. Diese Dosis führte bei drei der Probanden in der vorliegenden Studie zu unterschiedlich ausgeprägter Mundtrockenheit und Miktionsbeschwerden. Veränderungen der Pulsrate wurde bei keinem Probanden beobachtet.

### 3.6.3 Loxiglumid

Loxiglumid (CR 1505) gehört zu einer Substanzklasse mit Cholezystokin-antagonistischer Wirkung, wobei es ein spezifischer CCK<sub>A</sub>-Rezeptorantagonist ist. CR 1505 wurde 1985 durch MAKOVEC synthetisiert und von dem Rotta Research Laboratorium, Monza, Italien hergestellt. Die folgende Abbildung zeigt die Strukturformel von Loxiglumid.



**Abbildung 3.10: Strukturformel Loxiglumid**

Loxiglumid (CR 1505) ist ein Derivat der Pentacarbonsäure (D,L-4-(3,4-Dichlorobenzoylamino)-5-(N-3-methoxypropyl-pentylamino)-5-oxo-pentancarbonsäure).

Das Loxiglumid für diese Studie wurde aus dem oben genannten Laboratorium durch DR. L. ROVATI zur Verfügung gestellt. Die Apotheke des Klinikums Marburg stellte daraus eine sterilisierte und pyrogenfreie 0,8% Lösung des Loxiglumids her.

Dafür wurden 1 g Loxiglumid CR 1505 in 125 ml isotoner (0,9%) Natriumchlorid Lösung gelöst.

Die Aufsättigungsrate betrug in dieser Studie  $30 \text{ mg} \times (\text{kg KG} \times \text{Stunde})^{-1}$  über 10 Minuten und die nachfolgende Infusionsrate betrug  $10 \text{ mg} \times (\text{kg KG} \times \text{Stunde})^{-1}$ . Bei zwei Probanden führte diese Infusion zu einer Phlebitis, die aber nach 2 Tagen mit einem Voltaren-Salbenverband nicht mehr nachweisbar war.

#### **3.6.4 Chlorhexidindigluconat**

Es wurde eine Abfüllung einer Chlorhexidindigluconat 2% Lösung der Apotheke des Klinikums Marburg (Philipps-Universität, Marburg, Deutschland) benutzt. Das Chlorhexidindigluconat wirkt bakterizid und wurde in der vorliegenden Studie als Rachenspüllösung eingesetzt.

#### **3.6.5 Lidocainhydrochlorid**

Das Xylocain®Gel 2% bzw. Spray 2% (Astra Chemicals GmbH, Wedel, Deutschland) enthält Lidocainhydrochlorid. Es wirkt lokal anaesthetisch und bakterizid.

#### **3.6.6 NaCl**

Es wurde eine isotone Natriumchlorid Lösung 0,9% verwendet (Braun Melsungen AG, Deutschland).

### **3.7 Plasmahormone CCK und PP**

#### **3.7.1 Gewinnung und Aufbereitung der Blutproben**

Zur Bestimmung der CCK- und der PP-Hormonspiegel wurde den Probanden insgesamt 12 mal zu definierten Zeitpunkten (-25; -20; 0; 15; 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210 und 240 Minuten) Blut aus einer liegenden Venenverweilkanüle entnommen. Die Proben zum Zeitpunkt -25 und -20 Minuten repräsentieren dabei die Nüchternwerte vor Infusionsbeginn der verschiedenen Medikamente (NaCl 0,9%,



Atropin, Loxiglumid). Der Wert Null Minuten berücksichtigt zusätzlich den Abschluss der Aufsättigungsphase der verschiedenen Medikamente. Die Proben wurden unter jejunalen Infusion der Biosorb®-Sonde-Sondennahrung plus der Infusion der Medikamente gemessen.

Die Blutabnahme erfolgte mittels einer 9 ml Serum Monovette mit Granulat (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland), die zusätzlich mit Trasylol (Trasylol®, Bayer AG Leverkusen, Deutschland) und mit Heparin (Liquemin® Hoffmann-La Roche AG, Grenzach Wyhlen, Deutschland) versehen wurde. Liquemin wirkte als Antikoagulant und Trasylol diente der Hemmung proteolytischer Enzyme, da somit die Degradation des CCK vermieden wird. Es ist dennoch anzumerken, dass die großen Peptidformen CCK-58, CCK-39 und CCK-33 schnell verloren sind, da sie wie EYSSELEIN et al. 1986 beschrieben, an Glas und Plastikoberflächen binden (50).

In 0,5 ml Liquemin® waren 5000 IE Heparin enthalten und in 5 ml Trasylol® waren 100000 Kalikrein-Inaktivator-Einheiten (KIE) enthalten. Als Zugabe für die Monovetten wurden 250 µl Trasylol® und 20 µl Liquemin® verwendet. Pro 9 ml Vollblut waren somit 5000 KIE Trasylol und 200 IE Heparin enthalten.

Direkt nach der Blutentnahme wurden die Blutröhrchen auf Eis gelagert und auf 4° Celsius herunter gekühlt. In einer Kältezentrifuge (Varifuge® K, Heraeus-Christ, Hanau, Deutschland), die ca. 4 Stunden vorgekühlt wurde, erfolgte bei 5000 U x Minute<sup>-1</sup> über 15 Minuten bei -10° die Separation des Blutes. Das Plasma wurde aliquottiert. Mittels einer Eppendorf Pipette (Pipette Multi 50 bis 200 µl Eppendorf, Firma Kobe, Hamburg, Deutschland) erfolgte danach die Separation der weiter eiskühlten Proben. Zweimal 2 ml Plasma wurden für CCK in Rundbodengläser (Rundbodenglas Ar-Klarglas, Rand glatt 75 x 11 mm, Wandung 1 mm, komplett mit Stopfen, Kalensee, Gießen, Deutschland) und zweimal 1 ml für PP in Eppendorf-Cups (Eppendorf, Firma Kobe, Hamburg, Deutschland) pipettiert.

Alle Proben wurden bis zur Hormonbestimmung mittels der Radioimmunoassays stehend bei -80° Celsius gelagert und dann im selben Assay zur Vermeidung einer

Interassayvarianz gemessen. Für alle Werte wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

### **3.7.2 Hormonbestimmung**

#### **3.7.2.1 PP-Radioimmunoassay**

Zur PP-Bestimmung wurden jeweils 500 µl Blut mit 277,78 KIE Trasyolol® und 11,11 IE Liquemin® gemischt.

Für den Assay wurde ein in Kaninchen entwickelter Antikörper gegen bovines PP [125I markiertes bovines PP (<sup>125</sup>I-bPP)] und ein Standard-Antiserum, das synthetisch hergestelltes PP in den verschiedenen Standards enthielt (beide Lilly Research Laboratories, Eli Lilly & Co., USA), verwendet.

Die Bestimmung des PP erfolgte nach der von MEYER et al. 1981 (126) beschriebenen Methode mittels eines kompetitiven Radioimmunoassays (Euro-Diagnostica AB, Malmö, Schweden). Um die Bindungsstellen der spezifischen Antikörper konkurrieren das humane PP und das mit <sup>125</sup>I-bPP markierte PP in den Proben. Dabei bindet <sup>125</sup>I-bPP umgekehrt proportional zu der PP-Konzentration im Standard und in den Blutproben.

Antiserum, Puffer und Plasma oder Standardproben wurden über 48 h bei 4° Celsius inkubiert, mit <sup>125</sup>I-bPP gemischt und weitere 72 Stunden inkubiert. Mittels der Antikörper-Polyethylenglykol-Präzipitations-Technik wurde das antikörpergebundene PP vom nicht gebundenen getrennt. Danach erfolgte eine erneute Zentrifugation und der Überstand wurde dekantiert. Mit einem Gamma-Counter (Packard Instruments, USA) wurde die Radioaktivität der Präzipitate bestimmt und mit Hilfe von Kalibrierungskurven der Gehalt von PP bestimmt. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,2 pmol pro L.

### **3.7.2.2 CCK-Radioimmunoassay**

Die Bestimmung der CCK-Plasmakonzentration erfolgte nach der von SCHAFMAYER 1988 (170) und NUSTEDE et al. 1991 (134) beschriebenen Methode. Verwendet wurde der Antikörper G160. G160 bindet dabei spezifisch an die sulfatierte Tyrosinregion des CCK-Peptids, ohne Kreuzreaktivität zu anderen gastrointestinalen Peptiden.

Zwei ml Blut, die für die Messung vorbereitet wurden, enthielten zusätzlich 1111,11 KIE Trasylol® und 44,44 IE Liquemin®. Als Standard diente ein sulfatiertes CCK-8 (NEN, Boston, MA, USA) mit den Konzentrationen 0,39 bis 50 pmol pro L.

Das Plasma wurde mit einem Assay Puffer (pH 8,4) gelöst. Über 72 Stunden wurden die Standard- und die Proben-Plasmen mit dem diluierten Antikörper inkubiert. Nach Tracer Zugabe erfolgte eine weitere Inkubation über 48 Stunden. Mittels Aktivkohle erfolgte eine Trennung der Präzipitate. Die Radioaktivität der Präzipitate wurde automatisch mit einem Gammaskontrometer gemessen. Die untere Nachweisgrenze der Methode lag bei 0,75 pmol pro L.

## **3.8 Versuchsablauf und Messprotokoll**

Mit jedem einzelnen Probanden wurden drei Experimente durchgeführt. Um Interferenzen zwischen den einzelnen Versuchen auszuschließen, wurde zwischen den Messtagen ein Abstand von mindestens 7 Tagen eingehalten. Der Proband war gehalten, sich streng an die Anleitung zum Versuchsvortag und zum Versuchstag zu halten. Nach naso-gastro-duodeno-jejunalen Plazierung der Sonde erfolgte eine Lagekontrolle.

An beiden Armen wurde jeweils ein Venenzugang gelegt und es erfolgte die Entnahme der basalen Blutproben. Das Blut wurde im Eisbad gekühlt, zentrifugiert, und das Plasma bei -80° C aufbewahrt. Am Ende der gesamten Versuchsreihe wurde die Konzentration von PP und CCK im Plasma bestimmt.

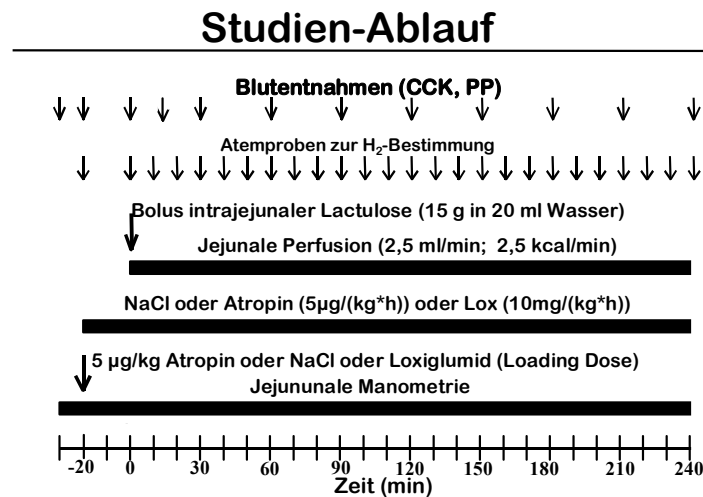
Die H<sub>2</sub>-Atemteste wurden mit dem Haldane-Priestley-Rohr zu Beginn des Versuches bestimmt. Werte über Null führten zum Versuchsabbruch und zur Verschiebung des Versuchstages. Im Verlauf erfolgten zu definierten Zeitpunkten erneute Messungen.

Die Testmahlzeit diente zur Erzeugung eines postprandialen Musters. Mit dem Start der Nahrungsinfusion nach der Vorlaufzeit begann die Stimulationsperiode. Die Nahrung lief insgesamt über 240 Minuten kontrolliert über den proximalsten Kanal ein. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 2,5 ml pro Minute (2,5 kcal. pro Minute). Nach 1 Minute Instillation der Nahrung wurde als 'Front-Marker' die gelöste Lactulose über denselben Kanal verabreicht.

In randomisierter Abfolge wurde bei den einzelnen Versuchen nach einem Messvorlauf von ca. 25 Minuten mit dem Start der Nahrungsinstillation und der für den Probanden blinden intravenösen Infusionen der Medikamente (0,9% NaCl, Atropin oder Loxiglumid) begonnen.

Zur Aufsättigung von Atropin wurde initial ein Bolus von 5 µg pro kg KG intravenös über die Venenverweilkanüle gegeben. Für die Aufsättigung von Loxiglumid wurde dagegen initial in den ersten 10 Minuten eine Dosis von 30 mg x (kg KG x Stunde)<sup>-1</sup> gegeben und danach für 20 Minuten die Infusion in der Dosierung 10 mg x (kg KG x Stunde)<sup>-1</sup> weitergeführt. Über die Messphase von 240 Minuten erfolgte nach der 'loading-dose' die intravenöse Dauerinfusion mittels eines Perfusors. Das NaCl 0,9% wurde mit 100 ml pro Stunde, Atropin mit 5 µg x (kg KGx Stunde)<sup>-1</sup> und Loxiglumid mit 10 mg x (kg KG x Stunde)<sup>-1</sup> infundiert.

In dem Schema (Abbildung 3.11) auf der nächsten Seite ist der zeitliche Zusammenhang der Motilitätsaufzeichnung mit begleitenden Maßnahmen dargestellt.



**Abbildung 3.11: Schema des Versuchsablaufs**

Im Verlauf der Abszisse sind die unterschiedlichen Maßnahmen gegen die Versuchszeit in Minuten auf der Ordinate aufgetragen. Von oben nach unten handelt es sich dabei um die Blutentnahme der Hormone CCK (Cholezystokinin) und PP (Pankreatisches Polypeptid); Atemproben (H<sub>2</sub>-Messungen) zur Transitzeit Bestimmung; Applikation des Bolus der Lactulose; Jejunale Perfusion der Biosorb<sup>®</sup> Sonde-Sondennahrung; Dauerinfusion der Medikamente mittels Perfusor; Gabe der ‘loading-dose’ der Medikamente und Jejunale Manometrie.

### 3.9 Statistische Verfahren

In den Experimenten dieser Studie wurden die oben beschriebenen nominalen Merkmale zur Ausschaltung systematischer Fehler (Beobachtungsgleichheit und Behandlungsgleichheit) und damit zur Vermeidung von Bias an allen Probanden unter Standardbedingungen (Struktur-, Beobachtungs-, Dokumentations-, Auswertungsgleichheit) randomisiert erfasst.

Anschließend wurden alle gewonnenen Stichproben mit dem Wilk-Shapiro-Test auf die Normalverteilung hin überprüft. Da alle Stichproben normalverteilt waren, wurde der Mittelwert  $\pm$  SEM ('Standard Error of the Mean') angegeben.

Alle Daten wurden sowohl als absolute Werte im Zeitverlauf als auch als AUC ('Area under the curve') für die Motilität und AUC über basal für die Peptide angegeben.

Die AUC Daten und die Transitzeiten wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA ('Analysis of Variance') auf signifikante Unterschiede getestet. Bei Signifikanz in der ANOVA folgte ein paarweiser Vergleich mit dem Newman-Keuls-Mehrvergleichstest für abhängige Stichproben (experimentelle Bedingungen wurden an denselben Probanden getestet). Ebenso wurde der Zeitverlauf der CCK- und PP-Plasmaspiegel der Sequenz einfaktorielle ANOVA und Newman-Keuls-Mehrvergleichstest unterzogen. Dadurch wurde geprüft, ob unter dem jeweiligen Pharmakon das Peptid bei intestinaler Nährstoffperfusion vermehrt freigesetzt wurde. Analog wurde mit dem Zeitverlauf der Motilitätsparameter verfahren. Der 'Basalwert' war hier die erste 10 Minuten Periode unter jejunaler Nährstoffperfusion. Dadurch wurde geprüft, ob das digestive Motilitätsmuster im Zeitverlauf intensiver wurde.

Als statistisch signifikant wurde ein Ergebnis dann angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ( $p < 0,05$ ) lag. In allen Tabellen und Grafiken wurden die signifikanten Ergebnisse bei  $p < 0,05$  mit einem Stern (\*) bzw. bei  $p < 0,01$  mit

einem Doppel-Stern (\*\*) gekennzeichnet. Soweit nicht anders angegeben, betrug die Fallzahl (n) in der Medikamentengruppe jeweils  $n = 9$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Jejuno-caecale Transitzeit

Die Transitzeit war nach Gabe von Atropin ( $p < 0,05$ ) und Loxiglumid ( $p < 0,01$ ) gegenüber NaCl 0,9% verlängert. Loxiglumid zeigte gegenüber Atropin keine signifikante Änderung der Transitzeit. Das Säulendiagramm (Abbildung 4.1) veranschaulicht den Sachverhalt.

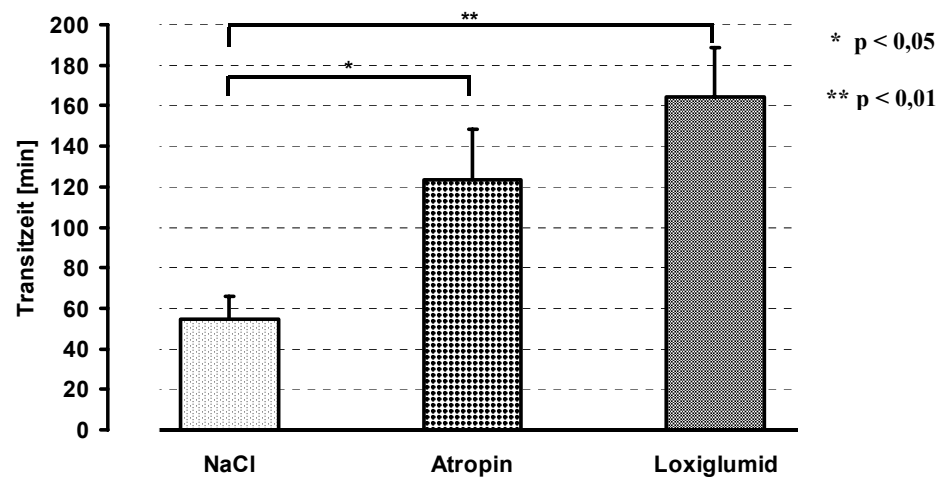
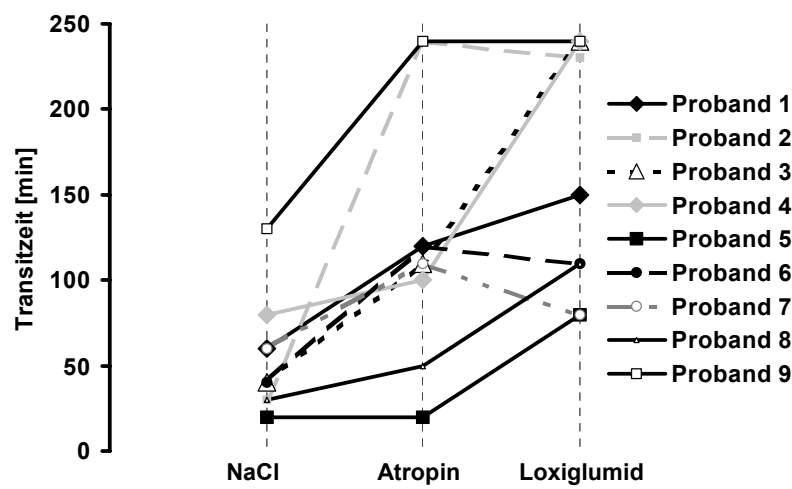


Abbildung 4.1: Vergleich der im Mittel erzielten jejuno-caecalen Transitzeit

Die Abbildung zeigt die erzielte jejuno-caecale Transitzeit aller Probanden ( $n = 9$ ) bei der Infusion von NaCl 0,9%, Atropin oder Loxiglumid. Die Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  SEM. Auf der x-Achse sind die Medikamentengruppen aufgetragen und auf der y-Achse die ermittelte Transitzeit in Minuten. Die Balken über den Medikamenten zeigen, falls vorhanden, die signifikante Differenz der Transitzeit der Nahrung zueinander (\* :  $p < 0,05$ ) bzw. (\*\* :  $p < 0,01$ ).



Bei differenzierter Betrachtung der Transitzeiten der einzelnen Probanden wurde eine große interindividuelle Variabilität deutlich. Diese Variabilität zeigt das Liniendiagramm der folgenden Abbildung 4.2. Sie ist typisch für den jejuno-caecalen Transit.



**Abbildung 4.2: Interindividueller Vergleich der jejuno-caecalen Transitzeit**

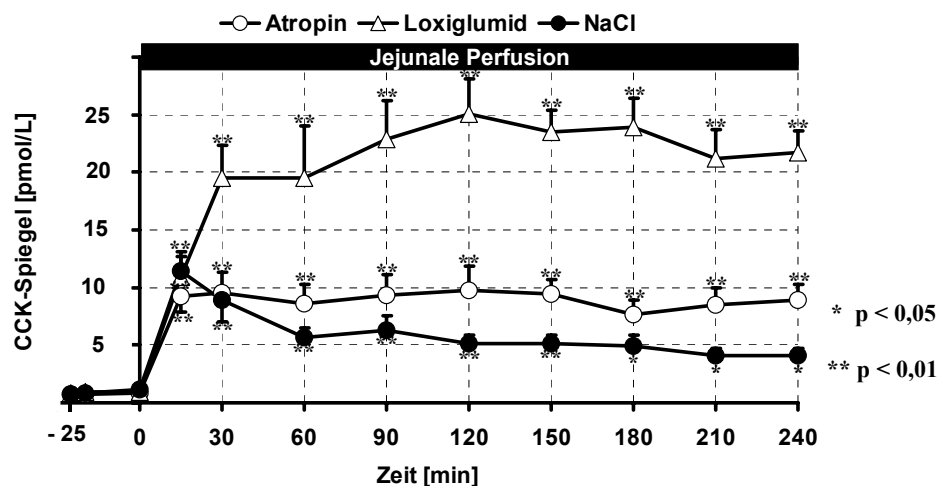
Illustration des interindividuellen Vergleiches der jejuno-caecalen Transitzeit der einzelnen Probanden (n = 9) unter Einfluss der verschiedenen Medikamente (NaCl 0,9%, Atropin oder Loxiglumid). Jedem Proband wurde ein Symbol zugeteilt. Die x-Achse zeigt die drei Wirkstoffe, auf der y-Achse ist die Transitzeit in Minuten abgetragen.

## 4.2 Cholezystokinin

Der errechnete Mittelwert aus den Blutproben zum Zeitpunkt des Vorlaufs (-25 und -20 Minuten vor Start der jejunalen Perfusion) repräsentiert den Basalwert des Nüchtern-CCK-Spiegels. Der Basalwert lag meist unter der Nachweisgrenze von  $0,75 \text{ pmol} \times \text{L}^{-1}$ . Die jejunale Perfusion der Biosorb<sup>®</sup> Sonde-Sondennahrung führte bei gleichzeitiger Infusion der verschiedenen Pharmaka (NaCl 0,9%, Atropin oder Loxiglumid) innerhalb der ersten 15 Minuten jeweils zu einem signifikanten Anstieg ( $p < 0,01$ ) der CCK-Konzentration im Plasma. Die erhöhten CCK-Spiegel persistierten über die restliche Perfusionszeit von insgesamt 240 Minuten gegenüber

den basal gemessenen. Atropin und Loxiglumid zeigten eine signifikante Differenz gegenüber Basal von rechnerisch ( $p < 0,01$ ) und NaCl 0,9% eine von ( $p < 0,05$ ).

Das Liniendiagramm (Abbildung 4.3) stellt die mittleren CCK-Spiegel im Verlauf der Zeit dar.



**Abbildung 4.3: Verlauf der mittleren CCK-Plasmaspiegel über die Zeit**

Darstellung des Verlaufs der mittleren CCK-Plasmaspiegel über die Zeit  $\pm$  SEM unter Medikamenteneinwirkung bei gleichzeitiger jejunaler Perfusion mittels Biosorb® Sonde-Sondennahrung. Die Infusion von NaCl 0,9% wird mittels schwarzer Punkte, Atropin mittels weißer Punkte und Loxiglumid mittels weißer Dreiecke abgebildet. Die x-Achse gibt den Verlauf in Minuten wieder und die y-Achse den CCK-Spiegel in pmol pro L. Die Differenz der jeweiligen Stichprobe wurde gegen den jeweils errechneten Basalwert zu Beginn des Vorlaufs auf Signifikanz geprüft (\*:  $p < 0,05$ ) bzw. (\*\*:  $p < 0,01$ ) bei ( $n = 9$ ).

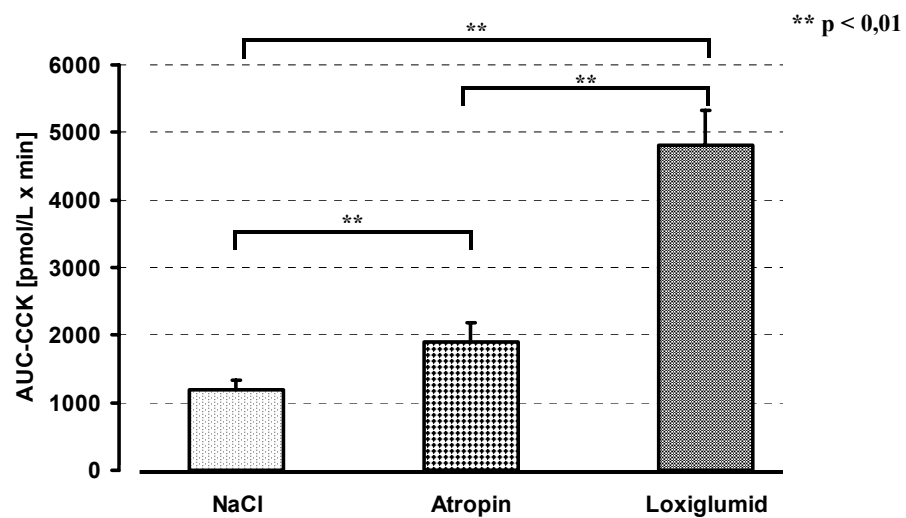
Folgende CCK-Plasmaspiegel (pmol pro L) wurden im Mittel erreicht.

	<u>MW</u>	<u>SEM</u>
NaCl 0,9%	5,7	$\pm 0,9$
Atropin	8,2	$\pm 1,4$
Loxiglumid	18,9	$\pm 2,5$

**Tabelle 4.1: Mittlere CCK-Plasmaspiegel**

Bei dem Vergleich der Gesamtmengen des freigesetzten CCK über die 240 Minuten ergab sich jeweils für Loxiglumid versus Atropin, Atropin versus NaCl 0,9% und Loxiglumid versus NaCl 0,9% jeweils eine Differenz der CCK Erhöhungen ( $p < 0,01$ ) im Plasma.

Die Gesamtmenge des CCK wurde errechnet über die Fläche unter der Konzentration, kurz AUC ('area under the curve'). Der Sachverhalt wird im nachfolgendem Säulendiagramm (Abbildung 4.4) verdeutlicht.



**Abbildung 4.4: Errechnete mittlere AUC-CCK**

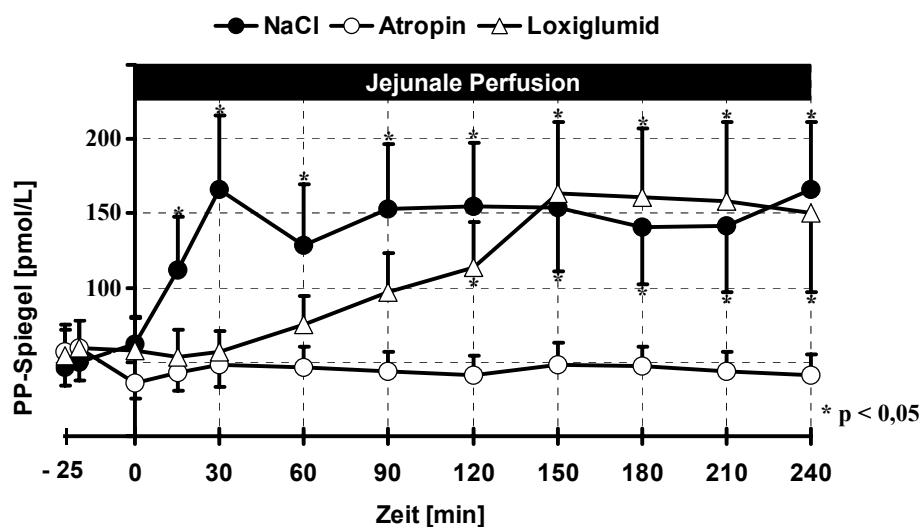
Illustration der errechneten mittleren AUC-CCK ( $n = 9$ ) unter Einfluss der Medikamente (NaCl 0,9%, Atropin oder Loxiglumid) über den Zeitraum von 240 Minuten  $\pm$  SEM. Auf der y-Achse ist die AUC als CCK-Spiegel in ( $\text{pmol} \times \text{L}^{-1}$ )  $\times$  240 Minuten aufgetragen und auf der x-Achse die jeweiligen Medikamente. Es wird die Signifikanz der Differenz der AUC's des CCK's der unterschiedlichen Medikamentengruppen gegeneinander dargestellt (\*\* :  $p < 0,01$ ).

### 4.3 Pankreatisches Polypeptid

Aus den jeweiligen Blutproben zum Zeitpunkt -25 und -20 Minuten vor Beginn der jejunalen Perfusion wurde wie bei der CCK Messung der Mittelwert des PP-Spiegels berechnet, der den nüchternen Basalwert widerspiegelt. Unter der Kochsalzinfusion führte die jejunale Perfusion der Biosorb<sup>®</sup> Sonde-Sondennahrung zu einer Erhöhung des Pankreatischen Polypeptids im Plasma ( $p < 0,05$ ). Die Zunahme des PP-Plasma-

spiegels war nach 15 Minuten erkennbar und erreichte nach 90 Minuten ein Plateau. Nach Atropininfusion war über die gesamte jejunale Perfusionsdauer von 240 Minuten keine Erhöhung des PP's zu beobachten. Die PP-Konzentration fiel im zeitlichen Verlauf minimal unter den basalen Ausgangswert ab. Es lag bei keinem Messpunkt der Atropininfusion eine signifikante Abweichung vor. Während der jejunalen Perfusion unter Loxiglumid stieg die PP-Freisetzung an ( $p < 0,05$ ). Der PP-Plasmaspiegel überstieg das unter NaCl 0,9% erreichte Niveau nach ungefähr 140 Minuten und erreichte nach 150 Minuten ein Plateau. Nach 120 Minuten wich der PP-Spiegel unter Loxiglumidinfusion vom errechneten Basalwert ab ( $p < 0,05$ ).

Das nachfolgende Liniendiagramm (Abbildung 4.5) stellt die mittleren PP-Spiegel aller neun Probanden im Verlauf der Zeit dar.



**Abbildung 4.5: Verlauf der mittleren PP-Plasmaspiegel über die Zeit**

Veranschaulichung des mittleren PP-Plasmaspiegels  $\pm$  SEM als Fehlerbalken über die Zeit. Dargestellt sind Werte aller neun Probanden ( $n = 9$ ) unter Einfluss der jeweiligen Medikamente. Der Einfluss von NaCl 0,9% (schwarze Punkte), Atropin (weiße Punkte) oder Loxiglumid (weiße Dreiecke) und die gleichzeitige jejunale Perfusion mittels Biosorb® Sonde-Sondennahrung sind abgebildet. Die Differenz der jeweiligen Stichprobe gegen den jeweils errechneten Basalwert zu Beginn des Vorlaufs wurde auf Signifikanz geprüft (\*:  $p < 0,05$ ).

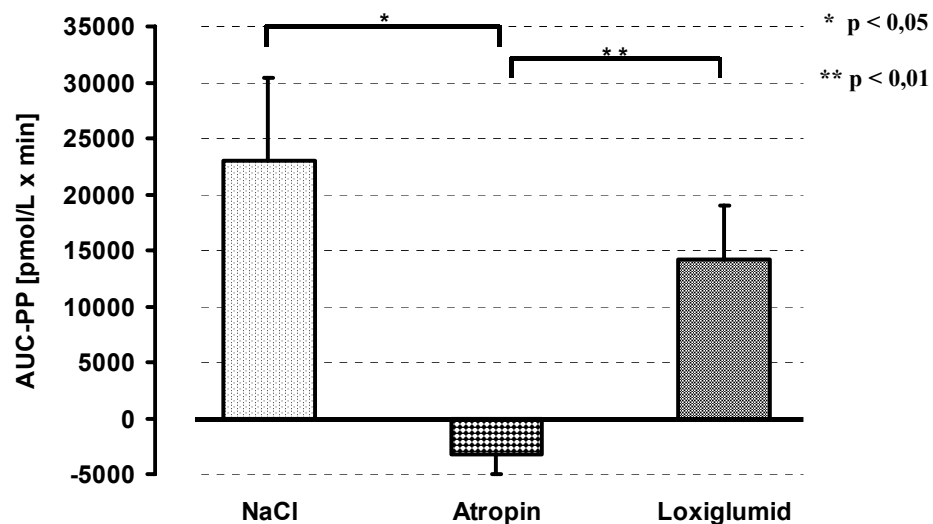
Bei dem Vergleich der Gesamtmengen des freigesetzten PP über die 240 Minuten ergab sich für Loxiglumid versus Atropin ( $p < 0,01$ ) und für Atropin versus NaCl 0,9% ( $p < 0,05$ ) eine Erhöhung. Loxiglumid versus NaCl 0,9% zeigte keine signifikante Änderung des PP-Spiegels, aber einen eindeutigen Trend zur Reduktion.

Die folgende Tabelle stellt die durchschnittlichen Gesamtmengen der PP-Plasmaspiegel (pmol pro L) anschaulich gegenüber.

	<u>MW</u>	<u>SEM</u>
NaCl 0,9%	123,0	$\pm 35,6$
Atropin	46,2	$\pm 14,3$
Loxiglumid	100,1	$\pm 30,5$

**Tabelle 4.2: Mittlere PP-Plasmaspiegel**

Das Säulendiagramm zeigt den Vergleich der Gesamtmengen des freigesetzten PP bei intestinaler Nährstoffperfusion unter Einfluss der verschiedenen Wirkstoffe (NaCl 0,9%, Atropin und Loxiglumid).



**Abbildung 4.6: Errechnete mittlere AUC-PP**

Abbildung der mittleren AUC  $\pm$  SEM von PP aller Probanden ( $n = 9$ ) bei den jeweiligen Wirkstoffinfusionen (NaCl 0,9%, Atropin oder Loxiglumid) über den Zeitraum von 240 Minuten. Die AUC Differenz wurde auf Signifikanz geprüft und mittels Symbol dargestellt (\* :  $p < 0,05$ ) bzw. (\*\* :  $p < 0,01$ ).

#### 4.4 Motilität

Nach der jejunalen Perfusion der Biosorb®Sonde-Sondennahrung war bei allen Probanden ein digestives Motilitätsmuster zu beobachten. Weder unter Atropin 5 µg x kg KG pro Stunde noch unter Loxiglumid 10 mg x kg KG pro Stunde kam es zur Umwandlung in ein interdigestives Motilitätsmuster.

Die Zeitverläufe der Motilitätsparameter (Kontraktionsfrequenz, interkontraktilen Intervall in Sekunden, Kontraktionsamplitude in mmHg, Motilitätsindex in mmHg, Fortleitungsstrecke 2–12 cm) wurden über die sieben Kanäle (Kanal 2 - 8) gemittelt und wurden auf die digestiven 24 zehnminütigen Abschnitte unter jejunaler Nahrungszufuhr bezogen.

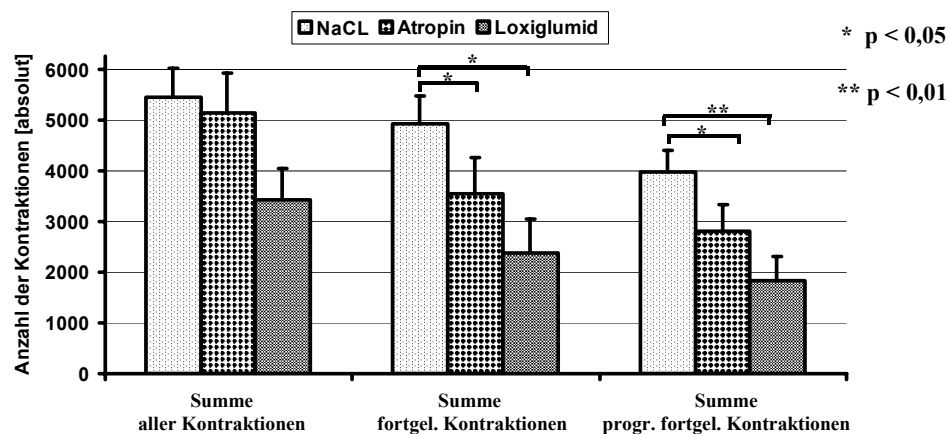
##### 4.4.1 Anzahl der Kontraktionen

In nachfolgender Tabelle ist die durchschnittliche Gesamtzahl aller jejunalen Kontraktionen unter jejunaler Perfusion (Messzeit 240 Minuten) zusammengefasst. Sie sind nicht nur den fortgeleiteten Kontraktionen, sondern auch den aboral fortgeleiteten Kontraktionen gegenübergestellt.

	<u>Zahl aller Kontrak.</u>	<u>fortgel. Kontrak.</u>	<u>aboral fortgel. Kontrak.</u>
NaCl 0,9%	5434 ± 568	4918 ± 556	3957 ± 448
Atropin	5140 ± 768	3546 ± 699	2798 ± 523
Loxiglumid	3414 ± 629	2386 ± 664	1824 ± 480

**Tabelle 4.3: Vergleich der Anzahl der Mittelwerte ± SEM der einzelnen Kontraktionstypen**

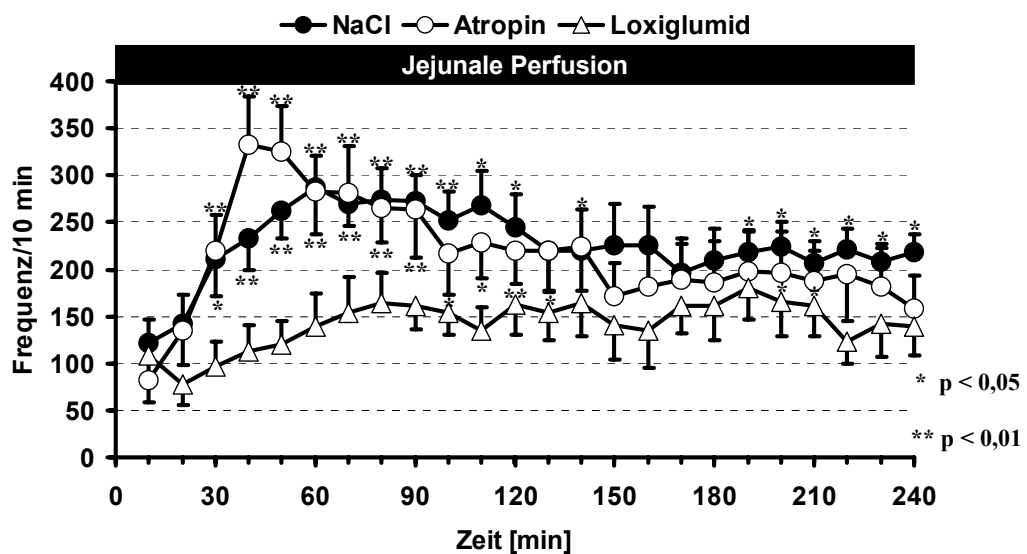
Im Vergleich betrug der prozentuale Anteil der aboral fortgeleiteten Kontraktionen unter NaCl 72,82%, unter Atropin 54,44% und unter Loxiglumid 53,43%. Nach Atropin und Loxiglumid nahm die Frequenz dieser Kontraktionen ab. Die Anzahl zwischen der Atropin- und der Loxiglumid-Gruppe war im Vergleich nicht verschieden. Diese Ergebnisse sind im folgenden Säulendiagramm (Abbildung 4.7) dargestellt.



**Abbildung 4.7: Gegenüberstellung der Summen der Kontraktionen**

Darstellung der mittleren Summe aller Kontraktionen, der mittleren Summe aller fortgeleiteten Kontraktionen und der mittleren Summe aller aboral fortgeleiteten Kontraktionen unter den jeweiligen Medikamenteninfusionen (NaCl 0,9%, Atropin oder Loxiglumid). Der jeweilige SEM ist dargestellt als Fehlerbalken. Auf der x-Achse sind die Medikamente und auf der y-Achse die Kontraktionsfrequenz wie auch die Differenzierung nach der Fortleitung über 240 Minuten aufgetragen (n = 9), (\* : p < 0,05) bzw. (\*\* : p < 0,01).

Bei der abschnittsweisen Betrachtung lag, verglichen mit den ersten 10 Minuten, unter NaCl 0,9% und Atropin eine Steigerung der Kontraktionsfrequenz vor ( $p < 0,01$ ). Unter Loxiglumid bestand im Verlauf der 240 Minuten bei keinem Abschnitt ein signifikanter Unterschied zu der in den ersten zehn Minuten erfassten Kontraktionsfrequenz. Das Liniendiagramm (Abbildung 4.8) stellt diese Ergebnisse dar.



**Abbildung 4.8: Summe der Kontraktionen im Zeitverlauf**

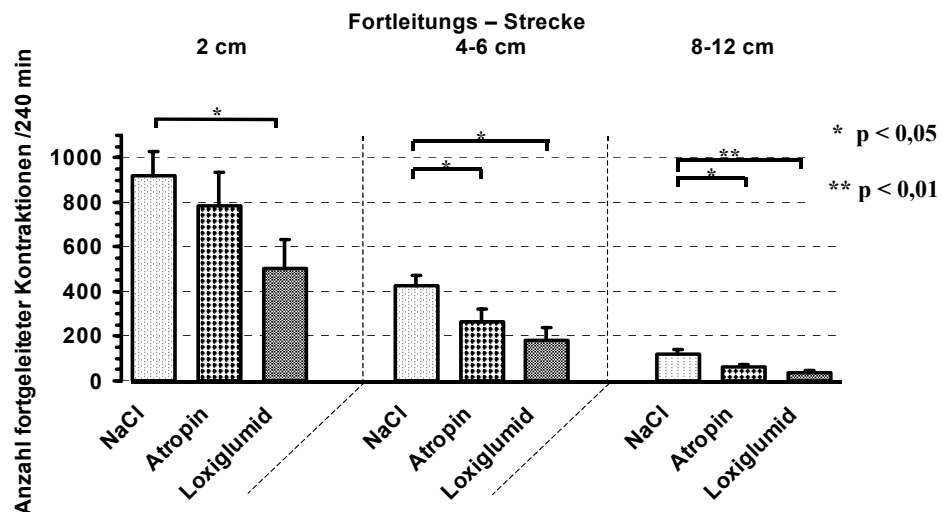
Illustration der mittleren Summe der Kontraktionen im Zeitverlauf  $\pm$  SEM ( $n = 9$ ). Der Einfluss von NaCl 0,9% (schwarze Punkte), Atropin (weiße Punkte) oder Loxiglumid (weiße Dreiecke) und die gleichzeitige jejunale Perfusion mittels Biosorb®Sonde-Sondennahrung sind abgebildet. Die Differenz der jeweiligen Stichprobe gegen den ersten 10 Minuten-Wert wurde auf Signifikanz geprüft (\*:  $p < 0,05$ ) bzw. (\*\*:  $p < 0,01$ ).



#### 4.4.2 Fortgeleitete Kontraktionen

Ein Vergleich der Verteilungen der fortgeleiteten Kontraktionen über kurze (2 cm), mittlere (4 - 6 cm) und über lange (8 - 12 cm) Distanz zeigte, dass bei allen Experimenten mit zunehmender Fortleitungsstrecke die Anzahl der Kontraktionen abnahm, für die dieses Merkmal zutraf.

Bei jeder Fortleitungsstrecke reduzierten Atropin und Loxiglumid die Anzahl der fortgeleiteten Kontraktionen gegenüber NaCl 0,9% signifikant ( $p < 0,05$ ). Dies galt nicht für die kurzstreckige Fortleitung unter Atropin. Das nachfolgende Säulendiagramm stellt die Ergebnisse dar (Abbildung 4.9).



**Abbildung 4.9: Anzahl der fortgeleiteten Kontraktionen über kurze, mittlere und lange Distanz**

Darstellung der im Mittel ( $n = 9$ ) fortgeleiteten Kontraktionen unter den jeweiligen Wirkstoffinfusionen (Atropin, NaCl 0,9% oder Loxiglumid) in insgesamt sieben Kanälen über den Zeitraum von 240 Minuten. Der jeweilige SEM ist dargestellt als Fehlerbalken. Auf der x-Achse sind die Wirkstoffe jeweils in Distanzgruppen aufgetragen. Die kurze Distanz entspricht einer Kontraktionsfortleitung über 2 cm, die mittlere einer Fortleitung von 4 - 6 cm und die lange einer 8 - 12 cm Fortleitung. Auf der y-Achse ist die Anzahl der fortgeleiteten Kontraktionen über 240 Minuten aufgetragen. Die Balken über den Säulen kennzeichnen die signifikante Differenz der Kontraktionen (\*:  $p < 0,05$ ) bzw. (\*\*:  $p < 0,01$ ).

#### 4.4.3 Interkontraktile Intervalle

Der Vergleich der interkontraktilen Intervalle (-0,5 bis  $\leq 0$ ; 0 bis  $\leq 0,5$ ; 0,5 bis  $\leq 1$ ; 1 bis  $\leq 1,5$ ; 1,5 bis  $\leq 2$ ; 2 bis  $\leq 2,5$ ; 2,5 bis  $\leq 3$  und 3 bis  $\leq 3,5$ ) zeigte ab den interkontraktilen Intervallen von 0,5 Sekunden bei der NaCl-Gruppe eine höhere Anzahl von Kontraktionen versus der Atropin- und versus der Loxiglumid-Gruppe (ab 1 Sekunde jeweils  $p < 0,01$ ). Zwischen -0,5 bis 0 und 0 bis 0,5 Sekunden kam es unter Atropin zu einer höheren Rate versus NaCl 0,9%. Somit nahm die retrograde Wellenfortleitung unter Atropin zu. Loxiglumid reduzierte gegenüber NaCl 0,9% in allen interkontraktilen Intervallen die Anzahl der Kontraktionen ( $p < 0,01$ ). Das Histogramm (Abbildung 4.10) stellt die Ergebnisse dar.

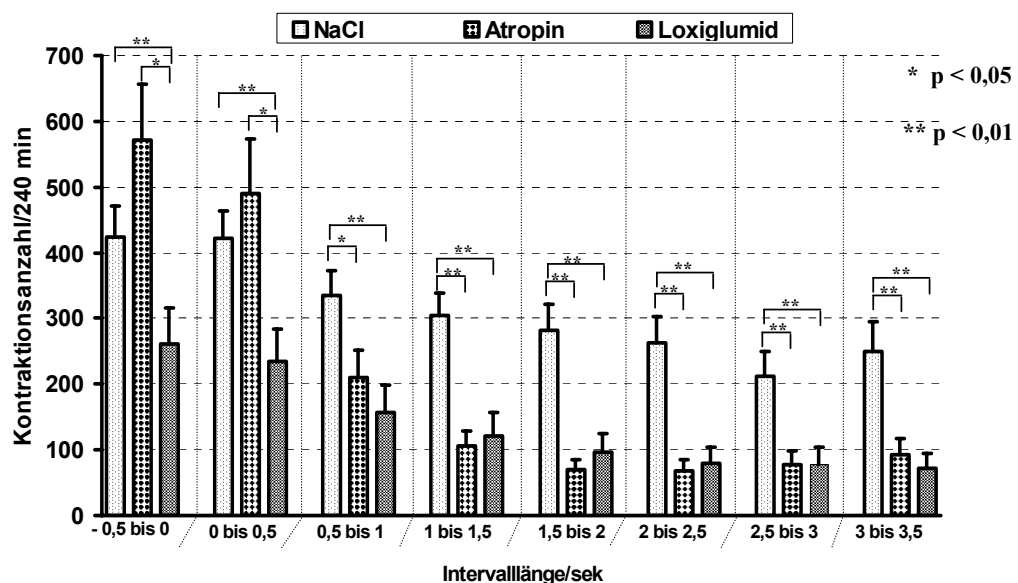


Abbildung 4.10: Histogramm der Interkontraktilen Intervalle

Illustration des Histogramms des Interkontraktilen Intervalls. Auf der y-Achse sind die Summen der Kontraktionen über 240 Minuten (Mittelwert der neun Probanden  $\pm$  SEM) dargestellt und auf der x-Achse die Rubriken der Interkontraktilen Intervalllängen in Sekunden. Die signifikante oder hoch signifikante Differenz der Anzahl der Kontraktionen in den unterschiedlichen Segmenten ist mittels Balken über den Säulen dargestellt (\*:  $p < 0,05$ ) bzw. (\*\*:  $p < 0,01$ ).

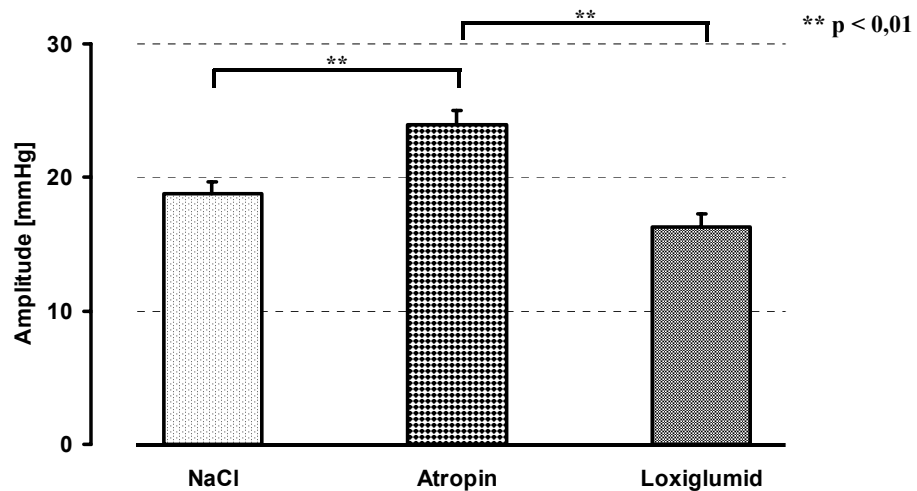
#### 4.4.4 Amplituden der Kontraktionen

Die durchschnittliche Amplitude (mmHg) der einzelnen Kontraktion ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<u>MW</u>	<u>SEM</u>
NaCl 0,9%	18,8	$\pm 0,9$
Atropin	23,9	$\pm 1,1$
Loxiglumid	16,3	$\pm 1,0$

**Tabelle 4.4: Durchschnittliche Amplitude (mmHg) der einzelnen Kontraktion**

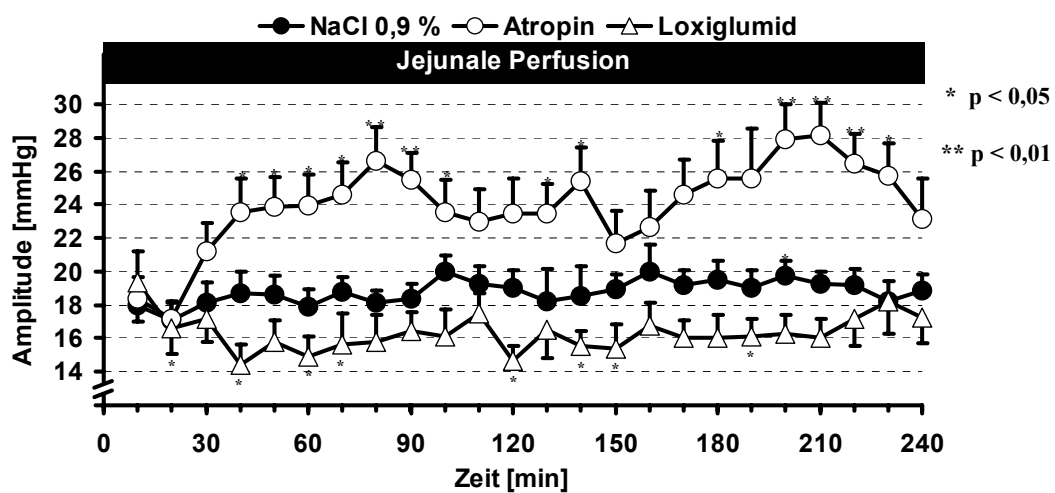
Die Höhe der Kontraktionen nahm unter Atropin versus NaCl 0,9% und versus Loxiglumid zu ( $p < 0,01$ ). Unter Loxiglumid versus NaCl 0,9% bestand kein Unterschied. Das Säulendiagramm (Abbildung 4.11) stellt diese Ergebnisse dar.



**Abbildung 4.11: Durchschnittliche Amplitude der Kontraktionen**

Darstellung der durchschnittlichen Amplitude der jeweiligen Kontraktionen. Auf der x-Achse sind die Stichproben der drei Versuche der neun Probanden ( $n = 9$ ) jeweils in Medikamentengruppen (NaCl 0,9%, Atropin und Loxiglumid) zusammengefasst. Auf der y-Achse ist die mittlere Amplitudenhöhe  $\pm$  SEM aufgetragen. Falls die Differenzen der Amplituden signifikant (\* :  $p < 0,05$ ) bzw. hoch signifikant (\*\* :  $p < 0,01$ ) gegeneinander waren, wurde dies mittels eines Balkens über den Säulen dargestellt.

Ein Vergleich der Amplitudenhöhen über die Zeitachse zeigte gegenüber der mittleren Amplitude in den ersten 10 Minuten des postprandialen Motilität unter Infusion von NaCl 0,9% keine Veränderung. Atropin führte nach ca. 30 Minuten phasenweise zu höheren Amplituden ( $p < 0,05$ ) bzw. ( $p < 0,01$ ). Unter Loxiglumid nahm die mittlere Amplitudenhöhe im zeitlichen Verlauf zeitweise ab ( $p < 0,05$ ). Das Liniendiagramm illustriert diese Ergebnisse (Abbildung 4.12).

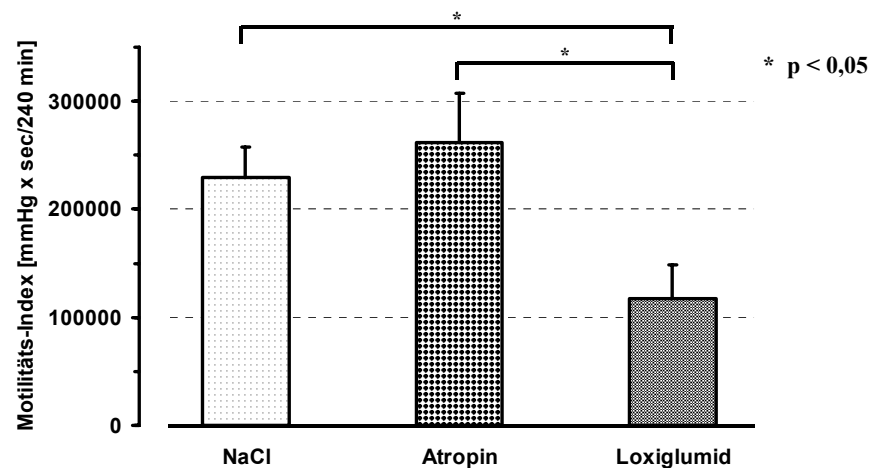


**Abbildung 4.12: Verlauf der mittleren Amplituden über die Zeit**

Illustration des Verlaufs der mittleren Amplitudenhöhe  $\pm$  SEM über die Zeit. Der Einfluss von NaCl 0,9% wird mittels schwarzer Punkte, Atropin mittels weißer Punkte und Loxiglumid mittels weißer Dreiecke dargestellt. Gleichzeitig wird die jejunale Perfusion mittels Biosorb® Sonde-Sondennahrung als Balken beschrieben. Die Differenz der jeweiligen mittleren Amplitude wurde gegen den ersten erhobenen mittleren Amplitudenwert (10 Minuten) auf Signifikanz geprüft. Die Probandenzahl war  $n = 9$ . Die Differenz wurde mit Signifikanz (\*:  $p < 0,05$ ) bzw. (\*\*:  $p < 0,01$ ) markiert.

#### 4.4.5 Motilitätsindex

Der postprandiale Motilitätsindex (MI) als globaler Parameter (Fläche unter den Kontraktionen) wurde durch Loxiglumid ( $p < 0,05$ ) nicht aber durch Atropin reduziert. Im Säulendiagramm werden diese Ergebnisse graphisch dargestellt (Abbildung 4.13).



**Abbildung 4.13: Vergleich der mittleren Motilitätsindizes über 240 Minuten**

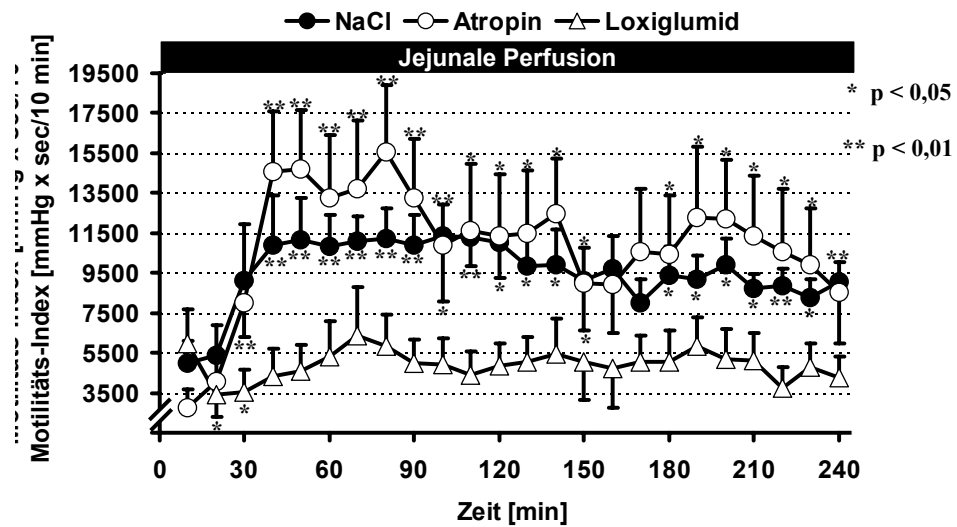
Die Abbildung zeigt den Einfluss der Infusion von NaCl 0,9%, Atropin oder Loxiglumid auf den mittleren MI über 240 Minuten ( $n = 9$ )  $\pm$  SEM. Auf der x-Achse sind die Medikamentengruppen dargestellt und auf der y-Achse die mittleren Motilitätsindizes in mmHg x sec x 240 Minuten<sup>-1</sup>. Mit Hilfe von Balken über den Säulen sind die vorhandenen signifikanten Differenzen abgebildet (\* :  $p < 0,05$ ) bzw. (\*\* :  $p < 0,01$ ).

Die nachfolgende Tabelle stellt die absoluten Werte [(mmHg x Sekunde) pro 240 Minuten] des MI unter entsprechender Infusion der Medikamente dar.

	<u>Motilitätsindex</u>	<u>SEM</u>
NaCl 0,9%	229248	$\pm 28446$
Atropin	261446	$\pm 46120$
Loxiglumid	117587	$\pm 30879$

**Tabelle 4.5: Absolute Motilitätsindizes bei unterschiedlichen Medikamentengruppen**

Die abschnittsweise Betrachtung der Motilitätsindizes im zeitlichen Verlauf zum Ausgangswert der postprandialen Motilität (durchschnittlicher 10 Minuten Wert) zeigt unter Loxiglumid keine Veränderung. Die Motilitätsindizes der Kontrollgruppe und der Atropingruppe nehmen zu und erreichen nach 40 Minuten ein Plateau. Das nachfolgende Liniendiagramm über die Zeit stellt die Ergebnisse dar (Abbildung 4.14).



**Abbildung 4.14: Abschnittsweiser Vergleich der Motilitätsindizes**

Illustration der Motilitätsindizes über die Zeit. Auf der x-Achse ist die Zeit in Minuten dargestellt und auf der y-Achse die mittleren Motilität-Indizes in  $[(\text{mmHg} \times \text{sec}) \times 240 \text{ Minuten}^{-1}] \pm \text{SEM}$ . Für die einzelnen Wirkstoffe sind unterschiedliche Symbole gewählt. Die Differenz der jeweiligen mittleren Amplitude sind gegen den ersten erhobenen mittleren Amplitudenwert der digestiven Phase (10 Minuten Wert) auf Signifikanz geprüft. ( $n = 9$ ) (\*:  $p < 0,05$ ) bzw. (\*\*:  $p < 0,01$ ). NaCl 0,9% ist mittels schwarzer Punkte dargestellt, Atropin mittels weißer Punkte und Loxiglumid mittels weißer Dreiecke.

#### 4.5 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie

		Motilität						Transit (min)	C C K (pmol)	P P (pmol)
		Kontraktions- frequenz (Anzahl/240 min)	aboral fortgel. Kontraktionen (%)	Kontraktions- amplitude (mmHg)	Interkontraktilen- Intervall (Sekunden)	Fortleitungsstrecke (cm)	Motilitäts-Index mmHg x Sek. 240 Min			
NaCl 0,9%	MW	5434 ± 568	72,8	18,9 ± 0,9		2: 920 4 - 6: 423 8 - 12: 117	229248 ± 28446	54,4 ± 11,3	5,7 ± 0,9	123 ± 35,6
Atropin	MW	5140 ± 768	54,4	23,9 ± 1,1		2: 785 4 - 6: 266 8 - 12: 61	261446 ± 46120	123,3 ± 24,8	8,2 ± 1,4	46,2 ± 14,3
Loxiglumid	MW	3414 ± 629	53,4	16,3 ± 1,0		2: 504 4 - 6: 180 8 - 12: 37	117587 ± 30879	164,4 ± 24,1	18,9 ± 2,5	100,1 ± 30,5
Atropin versus NaCl 0,9%	MW	Ø	↓**	↑**	↓*	↓*	Ø	↑*	↑**	↓**
Loxiglumid versus NaCl 0,9%	MW	Tendenz ↓	↓**	Ø	↓**	↓*	↓*	↑**	↑**	Tendenz ↓
Atropin versus Loxiglumid	MW	Tendenz ↑	Ø	↑**	Ø	Tendenz ↑	↑*	Tendenz ↓	↓**	↓**
Verlauf versus 'Basal'	NaCl 0,9%	↑**		Ø			↑*	↑**	**	↑*
Verlauf versus 'Basal'	Atropin	↑**		↑**			↑*	↑**	**	Ø
Verlauf versus 'Basal'	Loxiglumid	Ø		↓*			Ø	↑**	**	↑*
Besonderes		Signifikanzen be- zogen auf ersten 120 Minuten (bei sog. 2 Phasen)		Atropin höchste Kontraktions- amplitude	Atropin zeigt in den - 0,5 - 0 und 0 - 0,5 Intervallen den Schwerpunkt der Verteilung	über alle Strecken (2, 4 - 6 und 8 - 12 cm)		große inter- individuelle Variabilität		verzögerter Anstieg unter Loxiglumid

**Tabelle 4.6 Tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse dieser Studie**

Die Tabelle gibt einen Überblick über die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie. Dabei sind nachfolgend beschriebene Symbole mit entsprechender Bedeutung verwendet worden: ↑: steigt an, ↓: fällt ab, Ø: kein Unterschied, \*: p < 0,05 und \*\*: p < 0,01.

## 5 Diskussion

Die Jejenummotilität des Menschen kann in eine zyklisch interdigestive und in eine unregelmäßige postprandiale Motilität differenziert werden (142). Die Steuerung erfolgt im wesentlichen durch das darmeigene intrinsische Nervensystem, wobei die Modulation durch parakrine Substanzen vermittelt wird (213). Durch die Gabe von entsprechenden Antagonisten mit resultierenden Blockaden kann die Aufgabe der einzelnen Systeme und die Organisation des physiologischen Informationsflusses bei der postprandialen Jejenummotilität analysiert werden.

In der Vergangenheit sind verschiedene Motilitätsstudien mit spezifischen CCK<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten, wie z.B. Loxiglumid, und Muskarinrezeptorantagonisten, wie z.B. Atropin durchgeführt worden (17, 75, 83-85, 120). Zur postprandialen Jejenummotilität unter Blockade des cholinergen Inputs und des endogenen CCK in einer Serie beim Menschen existieren keine Daten (158).

Die intrajejunale Nahrungsapplikation erscheint bei der Untersuchung von Antagonisten von besonderer Bedeutung, da sie den Einfluss von Atropin und Loxiglumid auf die Magenentleerung vermeidet und so der Transit und die Motilität des Jejunums unter der Medikation durch diesen Faktor unbeeinflusst bleibt. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Loxiglumid die Magenentleerung beschleunigt während sie durch Atropin verzögert wird. Dazu zählen unter anderem Studien von ANVARI (13) oder PARKMAN (140) unter Verwendung von Atropin und von BEGLINGER (15), KONTUREK (92), LLOYD (108), MEYER et al. (125) oder SCHWIZER (182) unter Verwendung von Loxiglumid.

Auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass die intrajejunale Applikation der Sondenkost einer unphysiologischen Ernährungsform des GIT entspricht, die die jejunale Motilität und den Transit beeinflussen kann. So zeigten unter anderem MALAGELADA et al. (111) und REES et al. (153), dass bei Ausschaltung des Magens aus der Nahrungspassage gegenüber oraler Applikation andere Durchmischungs- und Absorptionszeiten der Nahrung vorliegen. CZAKO (34) und FELDMAN (52)



publizierten, dass die regulär durch die cephal Stimulation ausgelöste Sekretion von Hormonen (z.B. Gastrin) und von Enzymen (z.B. Amylase, Trypsin und Lipase) bei jejunaler Ernährung nicht in dem Maße wie unter gastral Applikation erfolgt.

## **5.1 Motilität**

In der vorliegenden Studie nahm die Kontraktionsfrequenz, die fortgeleiteten Kontraktionen über alle Distanzen (kurz, mittlere und lange Distanz) und die Häufigkeit der interkontraktilen Wellen in jedem Intervall unter Loxiglumid im Vergleich zu Placebo signifikant ab. Auch der prozentuale Anteil der aboral fortgeleiteten Kontraktionen war sowohl unter Atropin als auch unter Loxiglumid signifikant niedriger. Die Kontraktionsamplitude wurde unter dem Einfluss von Atropin versus Placebo hoch signifikant gesteigert. Der Motilitätsindex nahm unter dem Einfluss von Loxiglumid im Vergleich mit Placebo ab, nicht aber unter Atropin.

### **5.1.1 Einfluss der Nahrungsapplikation**

In der vorliegenden Studie wurde wie auch bei LEDEBOER et al. 1999 (102) durch die intestinale Nahrungsapplikation ein durchgängig postprandiales Motilitätsmuster erzeugt. LEDEBOER et al. perfundierten mit einer langsameren Infusionsrate der Nahrung von 2,0 kcal. pro Minute gegenüber 2,5 kcal. pro Minute ins Duodenum. Die Ergebnisse von STEADMAN et al. 1994 (190) stehen dazu im Gegensatz. Sie beobachteten in ihrer Studie Motilitätsveränderungen in Form von Clustern sowie abdominale Koliken. Diese traten in der vorliegenden Studie nicht auf. Möglicherweise ist das Ausbleiben der Cluster und der Koliken in der vorliegenden, wie auch in der Studie nach SUMMERS et al. 1983 (192) am ehesten auf das Verhältnis der Absorptions- zur Applikationsrate zurückzuführen. Verglichen mit STEADMAN (190) erfolgte nämlich die Nahrungsapplikation in der vorliegenden Studie mit  $\frac{1}{10}$  der Infusionsgeschwindigkeit, wobei insgesamt  $\frac{1}{3}$  des Volumens über die ca. 2,6fache Zeit appliziert wurde. Die obige Vermutung wird auch durch die Ergebnisse von READ 1983 (150) untermauert. Mit einer der vorliegenden Studie entsprechenden Applikationsrate wiesen sie eine deutlich höhere Absorptionsrate des gesamten Dünndarms nach.

Des weiteren wurde bei SARNA et al 1989 (169), SUMMERS et al. 1983 (192) und LEDEBOER et al. 1999 (102), wie in der vorliegenden Studie, das durchgängig postprandiale Motilitätsmuster durch keine Phase III unterbrochen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den von RIACHI et al. 1996 publizierten Daten (158). Sie wiesen bei fast allen Probanden unter enteraler Ernährung über 6 und über 12 Stunden eine Phase III nach. Da sich die verabreichte Gesamtzahl der Kilokalorien nur marginal von der vorliegenden Studie unterscheidet, ist als wesentliche Ursache zur Induktion einer Phase III am ehesten die in dieser Studie intrajejunal applizierte Nahrung zu werten. Diese Vermutung wird auch durch die Studienergebnisse von JANSSENS et al. 1983 (79) gestützt, die bei duodenaler Applikation der Nahrung eine stärkere gastrointestinale Hormonsekretion nachweisen konnten als bei gastral Applikation. Zudem wiesen sie unter der duodenalen Applikation eine direkte Stimulation der endokrinen Zellen des Duodenums zur Motilin Sekretion nach, wodurch die Induktion der Phase III zu erklären ist.

### **5.1.2 Das Kontraktionsprofil**

In der vorliegenden Studie konnte aus der „Kontraktionsanzahl pro Minute“, dem „Kontraktionsabstand pro Kanal“, der „Kontraktionslänge“, der „Kontraktionsgeschwindigkeit“ und der „Kontraktionsamplitude“ ein Motilitätsprofil charakterisiert werden. Hierbei wurden im Mittel 5434 Kontraktionen  $\pm$  568 SEM und ein Abstand von 18,55 Sekunden zwischen den einzelnen Kontraktionen ermittelt. Demgegenüber ermittelten SUMMERS et al. 1983 (192) einen maximalen Abstand von 30 Sekunden und SARNA et al. 1989 (169) einen maximalen Abstand von 11,01 Sekunden  $\pm$  1,1 (geschätzt nach der Angabe  $327 \pm 36$  Kontraktionen / Stunde pro Kanal). Interessanterweise liegt dieser Wert in der Dimension der vorliegenden Studie ( $327 \text{ Kontraktionen} \times 7 \text{ Kanäle} \times 4\text{h} \approx 8000 \text{ Kontraktionen}$ ). Die Unterschiede dieser Ergebnisse mit der vorliegenden Studie werden durch inter- und intraindividuellen Schwankungen und auch den divergierenden Abständen der jeweiligen Messkanäle erklärt. So betrug der Abstand je Messkanalöffnung bei SARNA (169) und bei SUMMERS (192) 3 cm gegenüber 2 cm in der vorliegenden Studie.

Ungefähr  $30\% \pm 3\%$  aller Kontraktionen in der vorliegenden Untersuchung zeigten eine schnelle Fortleitungsgeschwindigkeit (4 cm pro Sekunde) mit stetig abnehmender Anzahl zu langsameren Wellen. Zusätzlich dominierte die Zahl der Kontraktionen mit einer Fortleitung über kurze (2 cm) bzw. mittlere (2 - 4 cm) gegenüber langen (8 - 12 cm) Distanzen. JOHNSON et al. (80) demonstrierten mit einer Kontraktionsstrecke von  $3,7 \pm 0,9$  cm pro Sekunde ähnliche Ergebnisse am Hunde-Jejunum.

Zahlenmäßig überwogen in der vorliegenden Studie die Kontraktionen mit einer Fortleitung über lange Strecken mit 29,25 pro Stunde gegenüber SARNA et al. 1989 (169) mit  $2,4 \pm 1,0$  pro Stunde. Gleichzeitig bestand auch mit 72% versus 21% ein prozentual deutlich höherer Anteil der fortgeleiteten Kontraktionen an der Gesamtzahl aller Kontraktionen. Ob dieser große Unterschied durch die jejunale versus der oralen Nahrungsapplikation oder durch die Verwendung von Lactulose als Marker bedingt ist, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden. Die Studie von SCHEMANN et al. 1986 (172) am Kaninchen-Jejunum lässt aber vermuten, dass die Art der Nahrung wahrscheinlich die Länge der Kontraktionsstrecke beeinflusst. Vor allem der Einfluss des Abstands der Messkanäle (2 cm versus 3 cm) bzw. auch die unterschiedliche Kontraktionsauswertung (aborale Kontraktionen versus gesamt fortgeleitete Kontraktionen) sind ansonsten weitere mögliche Erklärungen für diese Unterschiede. Ferner ist die unterschiedliche Definition des Begriffs einer Kontraktion bei der Computeranalyse eine Erklärungsmöglichkeit.

Der Vergleich der mittleren Kontraktionsamplituden mit den Ergebnissen der Studie von SARNA et al. (169) zeigte bei Zugrundelegung der gleichen Definitionen vergleichbare Werte ( $18,9 \pm 0,9$  mmHg versus  $19,9 \pm 1,2$  mmHg).

Unter intestinaler Nährstoffperfusion sind die Kontraktionsamplituden im Jejunum niedriger als im Duodenum. Ein direkter Vergleich von duodenaler versus jejunaler Kontraktion durch WILMER et al. 1997 (211) bestätigte dies. Weitere Ergebnisse fanden KELLOW (89) und FLECKENSTEIN (55), die unter CCK-Applikation im Jejunum und im Ileum eine Zunahme der Kontraktionsfrequenz, verglichen mit dem distalen Duodenum fanden. Möglicherweise sind die abschnittsweise unterschiedlichen Aktivitätsniveaus der Motilität des Darmes Ursache für den Unterschied des Transits.

Die postprandialen Veränderungen des Motilitätsprofils unter pharmakologischem Einfluss von Atropin und Loxiglumid sind grundsätzlich anders. Loxiglumid reduziert primär die Aktivität der Jejenummotilität (Kontraktionsfrequenz, Amplitude, Motilitätsindex). Atropin beeinflusst primär die Organisation der Motilität (Wellenfortleitung, interkontraktile Intervalle). Aus diesen Ergebnissen ist zu schließen, dass das endogene CCK und der neurale cholinerge Input die postprandiale Jejenummotilität unterschiedlich beeinflussen.

### **5.1.3 Veränderungen durch das CCK System**

Bei einem Vergleich der Literatur der durch CCK bedingten Motilitätsänderungen finden sich zwei unterschiedliche Studiendesigns. Studien mit CCK-Analoga und Studien mit Einsatz von CCK<sub>A</sub>-Rezeptorblockern. Der Review von SCHMIDT et al. 1992 (173) beschreibt unter hochdosierter intravenöser Loxiglumidinfusion von 10 mg x (kg KG x Stunde)<sup>-1</sup>, wie auch in der vorliegenden Studie eine Reduktion des Motilitätsprofils, während der direkte Einsatz von CCK-Analoga zu einer Erhöhung der Aktivität der Motilität führt. Dies demonstrierten Studien von DOLLINGER (40), FLECKENSTEIN (55), KELLOW (89) oder LEVANT (103). CCK ist also in den meisten Abschnitten des GIT ein wichtiger stimulatorischer Regulator der Motilität (Frequenz, Amplitude, Dauer) und der zeitlichen und räumlichen Organisation (Fortleitung) der Kontraktion.

Im Vergleich zu NaCl wurde in der vorliegenden Studie während Loxiglumidinfusion eine deutliche Aktivitätsminderung der postprandialen Jejenummotilität (Reduktion der Frequenz, Amplitude, und Fläche unter der Kontraktion) gemessen. Darüber hinaus beeinflusste Loxiglumid auch das Motilitätsmuster, da der Anteil und die Strecke, über die die Kontraktion fortgeleitet wurde, reduziert wurde. Auffallend war weiter die Reduktion des Anteils der über „lange Distanzen fortgeleiteten Kontraktionen“ und die Reduktion der „Interkontraktilen Intervalle“. Trotzdem sind die Effekte auf die Organisation der Motilität ein sekundäres Phänomen. Der primäre Effekt ist die Reduktion der Kontraktionsfrequenz.

Die Hemmung der intestinalen Motilität ist die wahrscheinliche Ursache des verzögerten Transits. Nach GRIDER (64) wirkt das CCK in einzelnen Abschnitten des

GIT sowohl direkt neural auch indirekt hormonell. Direkt z.B. auf die postganglionäre ACh-Freisetzung mit stimulierender Wirkung und indirekt hormonell via Stimulation der Freisetzung von z.B. VIP mit dann hemmender Wirkung auf die Motilität. Außerdem kommt ein diskreter Effekt auf CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren an der glatten Muskulatur in Betracht.

#### **5.1.4 Cholinerger Einfluss**

Atropin bindet als nicht-selektives Parasympatholytikum an den unterschiedlichen muskarinergen Rezeptoren (7). Da in der vorliegenden Studie unter Atropin gegenüber Placebo eine nahezu unveränderte Kontraktionsfrequenz im Jejunum (nur 5% Abnahme) bestand, ist zu vermuten, dass die Regulation der ‘interstitial Cells of Cajal’ des ENS nicht durch das cholinerge Nervensystem initiiert wird, sondern das endogene CCK die Jejunummotilität primär über CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren auf der glatten Muskulatur beeinflusst. Demgegenüber führte Atropin in der vorliegenden Studie zum Anstieg der Kontraktionsamplitude und auch des Motilitätsindex im Vergleich zu Placebo und zu Loxiglumid. Dies lässt eine cholinerge Modulation der Aktivität der Motilität vermuten. Dazu passen auch tierexperimentelle Daten von TANAKA et al. beim Hund (196).

### **5.2 Jejunale Transitzeit**

In der vorliegenden Studie nahm die Transitzeit unter Einfluss von Atropin ( $123,3 \pm 24,8$  Minuten) signifikant und unter Loxiglumid ( $164,4 \pm 24,1$  Minuten) im Vergleich zu Placebo ( $54,4 \pm 11,3$  Minuten) hoch signifikant zu.

#### **5.2.1 Einfluss von Lactulose auf den Transit**

Die in der vorliegenden Studie unter Placebo ermittelte Transitzeit lag im Rahmen der nach der Literatur zu erwartenden Zeit. Die Applikation einer kleinen Menge der osmotisch aktiven Lactulose, wie in der vorliegenden Studie für den H<sub>2</sub>-Atemtest erfolgt, wird kontrovers diskutiert. DI LORENZO et al. beschrieb 1991 (37), dass bei der Applikation von 15 g Lactulose, in 10 ml Wasser gelöst, keine Veränderung der Länge des interdigestiven Zyklus und des Motilitätsmuster auftrat. Auch die Studienergebnisse von KORTH et al. 1984 (93) bzw. MILLER et al. 1997 (129) zeigen,

dass unter Lactulose, verglichen mit Placebo, keine Korrelation zwischen den gemessenen Transitzeiten bestanden. In einer Studie von ERCKENBRECHT et al. (46) war der oro-caecal gemessene Transit unter Lactulose beschleunigt und der postprandiale 'duodenal motility index' unter Lactulose größer. Im Gegensatz dazu publizierten READ et al. 1980 und 1982 Studien, mit 10, 25 oder 40 g Lactulose im Standardessen, die zu keiner Änderung der gesamten gastrointestinalen Transitzeit führten (148, 152). Ähnliche Ergebnisse publizierten auch BROOY et al. 1983 (23) für unterschiedliche Dosen bei gleichbleibender Konzentration oral applizierter Lactulose (10, 15 und 20 g gelöst in 0, 50, 75 und 100 ml Wasser). DIGGORY et al. zeigten 1985 (38) demgegenüber einen inversen Zusammenhang zwischen der Dosis der Lactulose und der gemessenen Transitzeit. Auch wenn die gesamte Transitzeit (oro-caecal) in diesen Studien nicht beschleunigt wurde, wiesen die Autoren für die Dünndarmtransitzeit eine Beschleunigung nach, die sie am ehesten auf den osmotischen Effekt der Lactulose hinführten. Folglich ist ein potentieller Einfluss der Lactulose auf den Dünndarmtransit und die Motilität in dieser Studie nicht auszuschließen. Da das Messverfahren bei allen Versuchen aber identisch blieb, gingen etwaige Veränderungen der Motilität und des Transits bei der Messung in alle Daten ein und beeinflussen deshalb die Schlussfolgerungen nicht.

### **5.2.2 Einfluss der Kolonisation des Darms**

In vorliegenden Studie gehörten alle Probanden zu den H<sub>2</sub>-Respondern und die Transitzeitbestimmung mittels H<sub>2</sub>-Atemtest war somit möglich. Folglich ist eine bakterielle Fehlbesiedlung im Bereich des Colons bei allen Probanden ausgeschlossen, wie z.B. durch einige Bakteroides Stämme oder durch anaerobe Streptokokken (123, 163). Eine bakterielle Fehlbesiedlung mit H<sub>2</sub>-produzierenden, oder mit H<sub>2</sub>-konsumierenden Bakterien im Dünndarm, wie von SLEISENGER et al. (183) beschrieben, kann durch den H<sub>2</sub>-Atemtest aber nicht vollständig ausgeschlossen werden (sogenannte H<sub>2</sub>-Nonresponder). Eine bakterielle Fehlbesiedlung kann eine Verzögerung bis hin zu fehlendem Nachweis des Transits mittels H<sub>2</sub>-Ausstoß und auch eine falsche Beschleunigung der Transitzeitmessung bewirken. Da schließlich die Kolonisation des GIT nach der Faecal-Studie von STROCCHI et al. 1994 (191) bis zu 3 Jahre sehr stabil bleibt, ist davon auszugehen,

dass es zu keiner kurzfristigen Änderung der Keimbeseidlung im Dünn- und Dickdarm der Probanden in der vorliegenden Studie gekommen ist. Konsekutiv ist die Hemmung des Transits am ehesten durch die pharmakologische Wirkung von Atropin und Loxiglumid induziert worden.

Nach READ besteht nur eine schwache Korrelation zwischen der Passagezeit und der Kontraktionsfrequenz des oberen Jejunums (145). Nach SCHEMANN hat die Länge der Kontraktionsstrecken eine wichtige Funktion bei der Regulation des Transits (171) und nach JOHNSON gilt ähnliches für die Kontraktionsgeschwindigkeit (80). Nach diesen Ergebnissen ist der Dünndarmtransit überwiegend von der Organisation des Motilitätsmusters abhängig und weniger von der Aktivität.

In der vorliegenden Studie zeigte der Intergruppen-Vergleich unter dem Einfluss der Medikamente Atropin und Loxiglumid im Vergleich zum NaCl eine um ca. 18% signifikant geringere Fortleitung der Kontraktionen. Auch der Vergleich der Verteilungen der fortgeleiteten Kontraktionen unter Einfluss der jeweiligen Medikamente über „kurze“ (2 cm), „mittlere“ (4 - 6 cm) und über „lange Distanzen“ (8 - 12 cm) zeigten eine lineare und signifikante Reduktion der Kontraktionen sowohl unter Atropin als auch unter Loxiglumid.

Wenn die Transitzeit als ein Resultat des Motilitätsmusters angesehen wird, so muss nach den obigen Motilitätsmustern sowohl für Atropin, als auch für Loxiglumid ein funktionell wirksamer Hemmeffekt auf die Dünndarmmotilität angenommen werden. Die in der vorliegenden Studie ermittelten jejuno-caecalen Transitzeiten bestätigen diesen Hemmeffekt. Denn im Vergleich zu Placebo war die Transitzeit unter Atropin und unter Loxiglumid signifikant verzögert. SCHMIDT et al. (175) beschrieben unter Loxiglumid eine deutliche Verlängerung des oro-caecalen Transits. Unter Gabe von CCK-Analoga wiesen LEVANT et al. (103) erwartungsgemäß eine Beschleunigung der Kontrastmittelpassage im Dünndarm nach. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie konnten CHIBA et al. 2002 (31) an Hunden keinen Einfluss von Atropin auf den Dünndarmtransit beobachten. Ein spezieabhängiger Unterschied kann diese Ergebnisse erklären, neben der großen interindividuellen Variabilität der Transitzeiten der einzelnen Probanden.

Insgesamt ist aus den Ergebnissen zu folgern, dass das endogene CCK und der neurale cholinerge Input wichtige Determinanten des intestinalen Transits sind. Dabei ist zu vermuten, dass für die postprandiale Jejenummotilität die überwiegende Regulation der Fortleitung der Peristaltik und damit auch des Transit durch das cholinerge System erfolgt und die Modulation durch das endogene CCK.

### **5.3 PP**

Eine die Manometrie begleitende Analyse der Hormone CCK und PP mittels Radioimmunoassays diente dazu, die biologische Wirkung dieser Substanzen auf die Rezeptoren des GIT und ihre Wechselwirkungen mit der Jejenummotilität zu analysieren. Bei der Interpretation der Daten ist anzumerken, dass diese Spiegel nicht zwangsläufig die Konzentration der Hormone am Rezeptor widerspiegeln (7), da die Plasmaspiegel der einzelnen Hormone (PP und CCK) mittels Blutentnahmen aus peripheren Venen bestimmt worden sind. Nach DAMMANN et al. (35) konnte bei Patienten mit erfolgter Pankreatektomie sowohl im nüchternen Zustand als auch postprandial das PP nicht nachgewiesen werden. Da im GIT praktisch keine PP sezernierenden Zellen vorhanden sind, ist anzunehmen, dass das PP im Plasma der Probanden der vorliegenden Studie überwiegend im Pankreas gebildet wurde.

#### **5.3.1 PP-Sekretion und jejunale Nahrungsapplikation**

Der Einflussfaktor der Magenentleerung wurde durch die jejunale Verabreichung der Nahrung vermieden. Eine Veränderung der PP-Sekretion ist hierdurch aber nicht auszuschließen. So demonstrierten LEDEBOER et al. 1998 (101) bei duodenaler im Vergleich zu gastral er Nahrung eine signifikant höhere PP- und CCK-Freisetzung. Inwieweit die jejunale verabreichte Nahrung zu einer unphysiologischen Ausschüttung des PP und CCK im Vergleich zu oral aufgenommener Nahrung führt, bleibt unklar.

In unseren Kontrollgruppenversuchen stieg das PP bereits 15 Minuten nach Beginn der jejunalen Gabe der Sondenkost. Spätestens nach 90 min erreichte es ein Plateau. Diese Ergebnisse sind mit anderen Untersuchungen vergleichbar. So ermittelten z.B.



ADRIAN et al. 1976 (8) einen nüchternen durchschnittlichen PP-Gehalt im Plasma von 31,2 pmol pro L bei einer Spanne von 2 - 90 pmol pro L, 30 Minuten nach einer oral aufgenommenen Mahlzeit ermittelten sie einen Gehalt von 164 pmol pro L.

### **5.3.2 Vagal cholinerge Kontrolle des PP**

Das PP steht unter vagal-cholinerger Kontrolle und kann somit als indirekter Marker des vagal cholinergen Tonus angegeben werden. Die vagale Aktivität scheint der stärkste Stimulus für die Freisetzung des Hormons zu sein. So wiesen TALLROTH et al. 1992 (195) bei einer durch Hypoglykämie ausgelösten vagalen Stimulation eine PP-Freisetzung nach. GIELKENS et al. 1998 (62) und MARCO et al. 1978 (113) zeigten sowohl im Nüchternzustand als auch nach Nahrungsaufnahme bei einer akuten Hyperglykämie eine dosisabhängige Hemmung der PP-Sekretion.

Auch wenn in dieser Studie die cephale Stimulation ausgeschlossen wurde, wurde ein früher 'peak' des PP nachgewiesen. Der Auslöser für diesen frühen 'peak' ist bisher unbekannt. Eine mögliche Erklärung ist, dass die PP-Zellen direkt cholinerg gereizt werden (180).

Die cephale, die gastrale und die intestinale Phase der PP-Freisetzung stehen vor allem unter vagal-cholinerg muskarinerg vermittelter Kontrolle. Dazu passend führte der muskarinerge Rezeptor-Antagonist Atropin zu einer Reduktion des PP im Plasma. So konnte die durch die jejunale Ernährung ausgelöste Ausschüttung des PP unter einer niedrigen Dosis des Parasympathikolytikums Atropin über die gesamte Perfusionsdauer von 240 Minuten vollständig unterdrückt werden. Die AUC lag sogar tendenziell unter den basal gemessenen Werten. Diese Ergebnisse sind den Untersuchungen von FELDMAN et al. 1979 (53) und von KATSCHINSKI et al. 1992 (84) vergleichbar. Auch hier lagen die PP-Spiegel postprandial und in der cephalen Phase während Atropingabe leicht unter dem Basalwert bzw. es konnte in der cephalen Phase der digestiven Motilität mit dieser Dosierung von Atropin eine komplette Hemmung der Motilität und der Pankreassekretion nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass eine Hemmung der vagalen Aktivität die PP-Freisetzung nicht komplett hemmen kann. Es ist zu vermuten, dass das Pankreas eine basale PP-Sekretion aufweist, die mit periodischen Spitzen in der interdigestiven Phase verbunden ist. Diese Spitzen sind offenbar ähnlich verlaufend wie der MMC in der interdigestiven Phase (203). Der MMC läuft ENS gesteuert ab und wird nikotinerg vermittelt. Hier könnte eine cholinerg-nikotinerge Regulation zugrunde liegen. Eine andere Erklärung könnte auch eine spontane Freisetzung des PP sein, die entweder durch einen oszillierenden, zentral cholinergen Tonus oder zumindest anteilig durch das zentrale cholinerge System reguliert wird und die Information dann zum N. vagus oder zu den muskarinerg cholinergen Rezeptoren im Pankreas leitet. Diese Vermutungen werden gestützt durch die Studie von OKITA et al. 1997 (135), die sowohl mittels zentral verabreichtem Atropin die basale Sekretion des PP als auch die Nahrungsmittel induzierte PP-Sekretion bei wachen Hunden unterdrücken konnten.

Zentrale Effekte durch das infundierte Atropin waren in der vorliegenden Studie bei keiner Versuchsperson nachweisbar. Dadurch konnten cardiovasculäre Effekte (z.B. HZV-Veränderungen und peripherer Vasodilatation) mit Induktion von Motilitätsveränderungen ausgeschlossen werden.

### **5.3.3 CCK Kontrolle des PP**

In der vorliegenden Studie verlief die Plasma PP-Sekretion unter Einfluss von Loxiglumid im Vergleich zur Kontrollgruppe über die Zeit zweiphasig. Bis zur 120. Minute wurde die durch die Nahrungsapplikation simulierte PP-Sekretion unterdrückt. Nach 120 Minuten wurde eine höhere Konzentration gemessen als der Ausgangswert, ähnlich denen unter Kontrollbedingungen. Demgegenüber wurde die PP-Sekretion unter Atropin über die gesamte Zeit unterdrückt.

Diese Ergebnisse demonstrieren zum einen den Einfluss von CCK auf die intestinale Phase der PP-Sekretion, da unter Loxiglumid die PP-Sekretion in der ersten Hälfte der Versuchzeit -wenn auch nicht komplett- gehemmt wird. Des weiteren demonstrieren sie die Dominanz der cholinergen Regulation, da die Gabe von Atropin zu

einer kompletten Hemmung der PP-Sekretion führt. Dies wurde von ADLER et al. Anfang der 90er Jahre ebenso beschrieben (4, 5).

Somit wird ein Teil der basalen PP-Sekretion über einen CCK<sub>A</sub>-Rezeptor und ein Teil über muskarinerge Rezeptoren gesteuert. Ähnliche Ergebnisse (50%ige- bzw. 55 - 65%ige-Unterdrückung) werden auch in den Studien von NIEDERAU et al. 1994 (132) und SCHMIDT et al. 1991 (173, 174) beschrieben. Daraus folgernd postulierten die Autoren, dass die PP-Freisetzung teilweise unter CCK-Kontrolle steht.

Betrachtet man den PP-Verlauf über die Zeit, so scheint aber das CCK, insbesondere in der zweiten Phase der PP-Sekretion, nur eine untergeordnete Rolle bei der Regulation der PP-Sekretion auszuüben. Die PP-Konzentration stieg nämlich trotz spezifischer CCK<sub>A</sub>-Blockade im Verlauf wieder an. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der Vermutung von SCHWARTZ (174) und den Studienergebnissen von BEGLINGER (16). SCHWARTZ vermutete 1983, dass das CCK der Transmitter für die PP-Freisetzung sei. BEGLINGER folgerte aus seiner Studie am exokrinen Pankreas, in der er Plasma-CCK und Pankreas-Trypsin-Sekretion für 3 Stunden nach einer Flüssigmahlzeit untersuchte und mit der Wirkung exogen zugeführter CCK ähnlicher Hormone (Cerulein/Takus) an den gleichen Probanden verglich, dass das CCK als der Haupttransmitter anzusehen sei. Ob die Stimulation der Pankreasenzymsekretion und PP-Sekretion neben cholinergen Neuronen bei CCK-Blockade über NANC-Neurone vermittelt wird, ist unklar. BERNEIS (20) und WIENBECK (210) wiesen eine CCK getriggerte Pankreassekretion über NANC-Neurone nach.

Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse den Stellenwert und die enge Interaktion des cholinergen Systems und des CCK bei der Regulation der PP-Sekretion. Die initiale Phase der PP-Sekretion wird dabei offenbar dominant vagal cholinerg kontrolliert und wirkt inhibitorisch auf die Pankreassekretion. Sowohl das Pankreassekretionsvolumen-, Bikarbonat- als auch die Proteinsekreterien nehmen über eine präsynaptische Modulation der ACh-Freisetzung ab. Diese Vermutung wird durch die Studie von NIEDERAU et al. (132) unterstützt, die nach Stimulation unter

Loxiglumid eine nur gering reduzierte Bikarbonatsekretion maßen. Diese Organisation lässt eine 'Feedback'-Hemmung vermuten (139).

Die zweite Phase der PP-Freisetzung nach Nahrungsaufnahme scheint demgegenüber kombiniert humoral und vagal kontrolliert zu sein. Das cholinerge System scheint hier führend die PP-Sekretion und dem CCK überlagert zu sein (121). Welches die Transmitter in vivo sind, die die Kontrolle und Regulation der exokrinen Pankreassekretion und PP-Freisetzung neben CCK leisten, ist unklar. Denkbar wäre, dass das VIP, die Sekretion Somatostatin vermittelt reguliert, denn VIP wurde ebenso wie CCK in peripheren Ganglien und das Pankreas innervierenden Nervenendigungen nachgewiesen (99). Eine weitere Kandidat ist Bombesin. Nach der Studie von DEGEN et al. 2001 (36) fällt ihm die Rolle eines Hauptregulators der Magenentleerung, der Gallenblasenkontraktion und der Dünndarmmotilität zu.

Schließlich kann aber der verzögerte Dünndarmtransit unter Loxiglumid sowohl durch eine Distension des Dünndarms als auch durch gesteigerte Nährstoffabsorption die erhaltene PP-Sekretion auch unter Loxiglumid erklären.

#### **5.4 CCK**

In der vorliegenden Studie stieg die durch die Nahrungsapplikation stimulierte Plasma CCK-Sekretion unter Einfluss von Loxiglumid (18,9 pmol pro L) und unter Atropin (8,2 pmol pro L) signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe (5,7 pmol pro L) an. Vergleicht man den Zeitpunkt des Anstiegs der CCK-Sekretion über die Zeit, so fällt unter Loxiglumid und auch unter Atropin kein Unterschied in der Anstiegsgeschwindigkeit zur Kontrollgruppe auf. Der Anstieg erfolgt jeweils bereits nach 15 Minuten und war unter Einfluss beider Pharmaka (Atropin und Loxiglumid) kontinuierlich über die gesamte gemessene Zeit nachweisbar.

Bei den Probanden wurde im Mittel ein basaler nüchtern CCK-Spiegel von 0,83 pmol pro L gemessen. Der Wert gleicht dem in der Literatur angegebenen Wert von ungefähr 1 pmol (70, 78, 206) und ist im Vergleich zum PP, welches zirkadiane Schwankungen aufweist, stabil. Wie genau die interdigestive CCK-Sekretion

vermittelte wird bleibt unklar. SOLOMON et al. vermuten eine über intrapankreatisch peptiderge Nerven vermittelte Sekretion (186).

#### **5.4.1 Einflussfaktoren auf den CCK-Spiegel**

In Abhängigkeit der Nahrungszusammensetzung bzw. der Stärke des Sekretionsreizes wird in der Literatur der postprandiale CCK-Spiegel mit ungefähr 2,4 pmol bis 16 pmol angegeben (70, 206). Die beschriebene große Variation des postprandial gemessenen CCK-Spiegels ist zum einen auf die inter- und die intra-individuelle Schwankung und zum anderen auch auf die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität der zu Analyse verwendeten Radioimmunoassays zurückzuführen.

Die in der vorliegenden Studie gemessenen CCK-Spiegel sind mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen vergleichbar (5, 121, 173, 174). So wiesen SCHMIDT et al. 1991 und 1992 unter der gleichen Dosierung des Loxiglumid [ $10 \text{ mg} \times (\text{kgKG} \times \text{Stunde})^{-1}$ ] einen 7,3fachen Anstieg der im Assay gemessenen CCK-Aktivität unter Stimulation mittels oraler Nahrungszufuhr (174) und einen 3,2fachen Anstieg unter intraduodenaler Nahrungszufuhr nach (173). Der erhöhte CCK-Spiegel unter spezifischer  $\text{CCK}_A$ -Blockade lässt sich durch die ausgeschaltete 'Feedback-control' der CCK-Sekretion nach Nahrungsstimulation mit konsekutiv ungebremster CCK-Sekretion im Sinne eines Regelkreises erklären.

SCHMIDT et al. wiesen des weiteren nach, dass die basalen CCK-Spiegel durch Loxiglumid nicht beeinflusst werden (174).

HUSEBYE et al. wiesen 1999 (75) nach, dass eine Abhängigkeit zwischen der Phase des intestinalen MMC's, in der die Applikation der Nahrung erfolgt, und dem CCK-Anstieg besteht. Bei Ihnen stieg das Plasma-CCK nach Nahrungsaufnahme während der späten Phase II früher an ( $p < 0.05$ ) als während der Phase I. Um diese Beeinflussung zu minimieren, erfolgte in der vorliegenden Studie die intrajejunale Nahrungsapplikation nur während einer interdigestiven Phase II mit niedriger Aktivität.

Unter Atropin ermittelten wir in der hiesigen Studie einen im Vergleich zu Basal leicht erhöhten, mittleren CCK-Spiegel von  $8,18 \text{ pmol} \times \text{L}^{-1}$  mit  $\text{SEM} \pm 1,42$ . Bei der Interaktion einer Blockade des cholinergen Inputs mit CCK ist zu differenzieren zwischen den Effekten auf die CCK-Wirkung am gastrointestinalen Zielgewebe und solchen auf die CCK-Plasmaspiegel. Zunächst zum ersten Aspekt: Nach BEGLINGER ist bei ansteigender Dosierung von CCK<sub>8</sub> mit Atropin im Vergleich zu Loxiglumid nur eine 50%ige Reduktion der Enzymsekretion zu erreichen (17). Im Vergleich dazu blockierte Atropin in einer Dosis von  $5 \text{ } \mu\text{g} \times (\text{kgKG} \times \text{Stunde})^{-1}$  in der Untersuchung von ADLER et al. 1991 die postprandiale Enzymsekretion des Pankreas komplett, was für eine vollständige Rezeptorblockade spricht (5). Die Effekte des nach einer Mahlzeit endogen freigesetzten CCK werden also cholinerg vermittelt. Diese CCK-Wirkung wird über CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren auf vagalen Afferenzen vermittelt. Höhere supraphysiologische Dosierungen von infundiertem CCK wirken dann auf CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren an der Azinuszelle und stimulieren so die CCK-Sekretion.

Nach SOLOMON et al. 1995 blockieren niedrige Dosen von Atropin die muskarinerge Neurotransmitterübertragung im GIT, ohne spezifische zentrale oder zirkulatorische Nebenwirkungen hervorzurufen (186). Da in der vorliegenden Studie unter obiger Dosierung über die gesamten 240 Minuten keine Veränderung der Herzfrequenz festgestellt wurde, ist davon auszugehen, dass kein vagotoner Effekt, sondern ein rein vagolytischer Effekt vorlag, ohne zentrale und periphere toxische Wirkungen.

In der Studie von ADLER et al. (5) und nach dem Review von BEGLINGER (15) hatte Atropin keinen Effekt auf die endogenen CCK-Sekretion. Diese wird sicher nicht direkt cholinerg reguliert. Der Anstieg des CCK im Plasma unter Atropin in dieser Studie ist ein Novum in unserer Arbeitsgruppe. Ein möglicher Mechanismus ist die Verzögerung des Transits unter Atropin. Dadurch wird das Jejunum distendiert und mehr CCK freigesetzt. Alternativ kommt die Hemmung der Pankreasenzymsekretion durch Atropin in Betracht. Durch die praktisch fehlende Lipolyse würden weniger freie Fettsäuren im Dünndarm entstehen und reaktiv über einen 'Feedback'-Mechanismus CCK vermehrt freigesetzt. Dieser Mechanismus wäre bei früheren

Studien mit niedrigerer intestinaler Perfusionsrate (2 kcal / Minute) und kürzerer Perfusionsdauer (2 Stunden) -wie in der Studie von Adler et al. 1991 (5)- nicht zum tragen gekommen.

Der deutliche Anstieg des Plasma-CCK unter Loxiglumid beweist, dass im Setup dieser Studie 'Feedback'-Effekte über die Hemmung der biliopankreatischen Sekretion auf die CCK-Freisetzung eine Rolle spielen.

## **6 Schlussfolgerungen**

Die Induktion des postprandialen Motilitätsmusters des Dünndarms wird durch den Muskarinrezeptorantagonisten Atropin und den CCK-Rezeptorantagonisten Loxiglumid nicht verhindert und ist somit nicht ausschließlich cholinerg bzw. via CCK-Rezeptoren vermittelt.

Da Atropin und Loxiglumid die postprandiale Jejunummotilität allgemein und hinsichtlich der fortgeleiteten Kontraktionen erheblich reduzieren, wird die postprandiale Jejunummotilität offenbar maßgeblich durch das cholinerge System reguliert und durch das endogene CCK moduliert.

Die durch die Gabe von Atropin und Loxiglumid gehemmte Dünndarmmotilität erklärt die Verzögerung des normalerweise postprandial gesteigerten Dünndarmtransits.



## 7 Zusammenfassung

### Differentielle Regulation der Postprandialen Jejenummotilität des Menschen durch CCK und durch das cholinerge Nervensystem

Diese Studie untersuchte die Bedeutung des endogenen CCK und des cholinergen neuralen Inputs als physiologische Regulatoren der postprandialen Jejenummotilität und des Dünndarmtransits. Dazu wurden CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren und muskarinerge Rezeptoren mit ihren entsprechenden spezifischen Antagonisten Loxiglumid und Atropin blockiert.

**Methodik:** 9 gesunde männliche Probanden wurden an drei verschiedenen Tagen in randomisierter Reihenfolge unter Einfluss von a) NaCl 0,9%, b) Atropin [5µg / (kg KG x h)] und c) Loxiglumid [10 mg / (kg KG x h)] untersucht. Nach einer interdigestiven Periode von mindestens 20 Minuten wurde eine flüssige Mahlzeit (49% Kohlenhydrate, 35% Fett und 16% Eiweiß) für 240 Minuten mit 2,5 kcal pro Minute durch das proximalste Seitenloch des Manometrikatheters (8 Messpunkte mit 2 cm Zwischenabstand) unmittelbar distal des Treitz'schen Bandes perfundiert. Der Dünndarmtransit wurde mit dem H<sub>2</sub>-Atemtest (intrajejunaler Bolus von 15 g Lactulose) bestimmt.

**Ergebnisse:** Mittelwert ± SEM, \* : p < 0,05 vs NaCl 0,9%, # : p < 0,01 Loxiglumid vs Atropin.

Parameter:	NaCl	Atropin	Loxiglumid
Σ Kontraktionen / 240 min	5434 ± 568	5140 ± 768	3414 ± 629*#
mittlere Amplitude (mmHg)	18,9 ± 0,9	23,9 ± 1,1*	16,3 ± 1,0 *#
Mittlere Dauer (sek)	3,7 ± 0,2	3,4 ± 0,1*	3,2 ± 0,1*
Motilitätsindex (mmHg x sek / 240 min)	229248 ± 28446	261446 ± 46120	117587 ± 30879*#
Σ progressiver Peaks / 240 min	3957 ± 448	2798 ± 522*	1824 ± 479*
% progressiver Peaks / 240 min	58,7 ± 2,4	40,2 ± 3,2*	39,8 ± 4,4*
Σ Fortleitungen über 2 cm	920 ± 107	785 ± 147	505 ± 130*
Σ Fortleitungen über 4 – 6 cm	423 ± 50	266 ± 56*	180 ± 59*
Σ Fortleitungen über 8 – 12cm	117 ± 24	61 ± 10*	37 ± 10*
Intestinale Transitzeit (min)	54,4 ± 11,3	123,3 ± 24,8*	164,4 ± 24,1*

**Diskussion:** Beide, das endogene CCK und der cholinerge neurale Input, sind wichtige Determinanten des intestinalen Transits, jedoch beeinflussen sie die

postprandiale Jejenummotilität unterschiedlich. Das CCK ist ein wichtiger stimulatorischer Regulator der Aktivität (Frequenz, Amplitude, Dauer) und der zeitlichen und räumlichen Organisation (Fortleitung) der Kontraktionen. Der cholinerge Input stimuliert demgegenüber die Aktivität der Motilität nicht relevant, ist aber entscheidend für die Wellenfortleitung, besonders über lange Strecken. Der Dünndarmtransit hängt eindeutig mehr von der Organisation als von der Aktivität des Motilitätsmusters ab. Die differentiellen Effekte von Atropin und Loxiglumid sprechen dafür, dass CCK am Jejunum primär über CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren auf der glatten Muskulatur statt über Rezeptoren auf cholinergen Neuronen wirkt.

## 8 Verzeichnisse

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis / Glossar

%	Prozent
μl	Mikroliter
<sup>125</sup> I-bPP	mit 125 Jod markiertes bovines PP
Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
ANOVA	Analysis of variance
AS	Aminosäure
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CCK	Cholezystokinin
FS	Fettsäure
g	Gramm
GIP	Gastroinhibitorisches Peptid
GIT	Gastro-Intestinal-Trakt
IE	Internationale Einheiten
IMC	individual migrating contractions
kcal.	Kilokalorie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KIE	Kalikrein-Inaktivator-Einheit
kJ	Kilojoule
L	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minuten
ml / min	Milliliter pro Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMC	migrierender Motorkomplex
mmHg	Millimeter-Quecksilber-Säule
mSv	Millisievert
N.	Nervus
NaCl	Natriumchlorid
NANC-Neurone	nicht adrenerge nicht cholinerge Neurone
Nn.	Nervi
NO	Stickstoffmonoxid
pmol / L	Pikomol pro Liter
PP	Pankreatisches Polypeptid
ppm	parts per million (1 ppm = 0,001 mg pro ml)
psi	pounds per square inch, Druckeinheit (1 psi = 68,95 Millibar)
sek	Sekunde

SEM	‘Standard Error of the Mean’
vgl.	vergleiche
Viggo G	Gage
VIP	Vasoaktives intestinales Polypeptid
vs	versus
ZNS	zentrales Nervensystem

## 8.2 Literaturverzeichnis

- (1) Roche, Lexikon Medizin. 2. ed. Urban&Schwarzenberg, 1987.
- (2) Abrahamsson H. Hydrogen breath test. In: Kumar D, Gustavsson S, editors. An illustrated guide to gastrointestinal motility. Chichester; New York; Brisbane; Toronto; Singapore: John Wiley & Sons, 1988: 125-30.
- (3) Adler G. Regulation of human pancreatic secretion. [Review] [26 refs]. Digestion 1997; 58 Suppl 1:39-41.
- (4) Adler G, Beglinger C, Braun U et al. Cholezystokinin is a regulator of intestinal phase-stimulated PP release. Regulatory Peptides 1990; 30:105-11.
- (5) Adler G, Beglinger C, Braun U et al. Interaction of the cholinergic system and cholezystokinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans. Gastroenterology 1991; 100:537-43.
- (6) Adler G, Beglinger C, Manns M et al. Grundlagen der gastrointestinalen Motilität. Heidelberg: Springer 2000.
- (7) Adler G, Nelson DK, Katschinski M, Beglinger C. Neurohormonal Control of Human Pancreatic Exocrine Secretion. Pancreas 1995; 10(1):1-13.
- (8) Adrian TE, Bloom SR, Bryant GM et al. Distribution and release of human pancreatic polypeptid. Gut 1976; 17:940-4.
- (9) Adrian TE, Greenberg GR, Besterman HS, Bloom SR. Pharmacokinetics of pancreatic polypeptide in man. Gut 1978; 19:907-9.
- (10) Allescher H-D. Grundlagen der Motilität. In: Adler G, Beglinger C, Manns M et al, editors. Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000: 47-60.
- (11) Alvarez WC. The Mechanics of the Digestive Tract. Hoeber, 1928.
- (12) Anderson I, Levin SL, Levitt MD. Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour. New England Journal of Medicine 1981 Apr.; 304(15):891-2.
- (13) Anvari M, Horowitz M, Fraser R et al. Effects of posture on gastric emptying of nonnutrient liquids and antropyloroduodenal motility. American Journal of Physiology 1995 May; 268(5 Pt 1):G868-G871.
- (14) Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ et al. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. Gastroenterology 1977; 73(1):23-7.

- (15) Beglinger C. Effect of cholecystokinin on gastric motility in humans. [Review] [32 refs]. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1994 Mar.; 713:219-25.
- (16) Beglinger C, Fried M, Whitehouse I et al. Pancreatic enzyme response to a liquid meal and to hormonal stimulation. *Journal of Clinical Investigation* 1985; 75:1471-6.
- (17) Beglinger C, Hildebrand P, Adler G et al. Postprandial control of gallbladder contraction and exocrine pancreatic secretion in man. *European Journal of Clinical Investigation* 1992 Dec.; 22(12):827-34.
- (18) Benson MJ, Castillo FD, Wingate DL et al. The computer as referee in the analysis of human small bowel motility. *American Journal of Physiology* 1993 Apr.; 264(4 Pt 1):G645-G654.
- (19) Berger D, Floyd JC, Lampman RM, Fajans SS. The effect of adrenergic receptor blockade on the exercise-induced rise in pancreatic polypeptide in man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1980; 50:33-9.
- (20) Berneis K, Keller U. Physiologie der Ernährung. In: Adler G, Beglinger C, Manns M et al, editors. *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Heidelberg: Springer, 2000: 857-65.
- (21) Boivin M, Lanspa SJ, Zinsmeister AR et al. Are diets associated with different rates of human interdigestive and postprandial pancreatic enzyme secretion. *Gastroenterology* 1990; 99:1763-71.
- (22) Bond JH, Levitt MD. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H<sub>2</sub>) measurements. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 1975; 85:546-56.
- (23) Brooy SJL, Male P-J, Beavis AK, Misiewicz JJ. Assessment of the reproducibility of the lactulose H<sub>2</sub> breath test as a measure of mouth to caecum transit time. *Gut* 1983; 24:893-6.
- (24) Brown JC, Johnson LP, Magee DF. Effect of duodenal alkalinization on gastric motility. *Gastroenterology* 1966; 50:333-9.
- (25) Cajal SR. Sur les ganglions et le plexus nerveux de l'intestine. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales* 1935; 1893(5):217-23.
- (26) Calloway DH. Respiratory Hydrogen and Methane as affected by consumption of gas-forming foods. *Gastroenterology* 1966; 51(3):383-9.
- (27) Campfield LA. Metabolic and hormonal controls of food intake: highlights of the last 25 years--1972-1997. [Review] [60 refs]. *Appetite* 1997 Oct.; 29(2):135-52.
- (28) Casellas F, Malagelada JR. Influence of the substrate on the reproducibility of the hydrogen breath test to measure the orocecal transit time. *Digestion* 1998; 59(6):696-702.
- (29) Chen MH, Joffe SN, Magee DF et al. Cyclic changes of plasma pancreatic polypeptide and pancreatic secretion in fasting dogs. *Journal of Physiology* 1983; 341:453-61.

- (30) Cherbut C. Lactulose and colonic motility. [French].  
Annales de Gastroenterologie et D'Hepatologie Vol 1998; 34(2):85-94.
- (31) Chiba T, Bharucha AE, Thomforde GM et al. Model of rapid gastrointestinal transit in dogs: effects of muscarinic antagonists and nitric oxide synthase inhibitor. *Neurogastroenterology & Motility* 2002; 14:535-41.
- (32) Code CF, Schlegel JF. The gastrointestinal housekeeper. In: Daniel EE, editor. *Gastrointestinal Motility*. Vancouver: Mitchell, 1974: 631-3.
- (33) Crawley JN. Clarification of the behavioral functions of peripheral and central cholecystokinin: two separate peptide pools. [Review] [114 refs].  
*Peptides* 1985; 6 Suppl 2:129-36.
- (34) Czako L, Hajnal F, Nemeth J et al. Effect of a liquid meal given as a bolus into the jejunum on human pancreatic secretion.  
*Pancreas* 1999 Mar.; 18(2):197-202.
- (35) Dammann HG, Besterman HS, Bloom SR, Schreiber HW. Gut-hormone profile in totally pancreatectomised patients.  
*Gut* 1981 Feb.; 22(2):103-7.
- (36) Degen LP, Peng F, Collet A et al. Blockade of GRP receptors inhibits gastric emptying and gallbladder contraction but accelerates small intestinal transit.  
*Gastroenterology* 2001 Feb.; 120(2):361-8.
- (37) Di Lorenzo C, Dooley CP, Valenzuela JE. Role of fasting gastrointestinal motility in the variability of gastrointestinal transit time assessed by hydrogen breath test.  
*Gut* 1991; 32:1127-30.
- (38) Diggory RT, Cuschieri A. The effect of dose and osmolality of lactulose on the oral-caecal transit time determined by the hydrogen breath test and the reproducibility of the test in normal subjects.  
*Annals of Clinical Research* 1985; 17(6):331-3.
- (39) Ditto B, Miller SB, Barr RG. A one-hour active coping stressor reduces small bowel transit time in healthy young adults.  
*Psychosom Med* 1998; 60 (1):7-10.
- (40) Dollinger HC, Berz R, Raptis S et al. Effects of secretin and cholecystokinin on motor activity of human jejunum. A radiotelemetering study of jejunal motility during secretin and cholecystokinin intravenous infusion.  
*Digestion* 1975; 12(1):9-16.
- (41) Dooley CP, Di Lorenzo C, Valenzuela JE. Variability of migrating motor complex in humans.  
*Digestive Diseases & Sciences* 1992 May; 37(5):723-8.
- (42) Doyle JW, Wolfe MM, McGuigan JE. Hepatic clearance of gastrin and cholecystokinin peptides.  
*Gastroenterology* 1984; 87:60-8.
- (43) Ehrlein HJ, Schmid HR, Feinle C. Characteristic motor patterns of phase II and behaviour of phase III in the fed state.  
*Journal of Gastrointestinal Motility* 1992; 4:317-27.

- (44) Englyst HN, Cummings JH. Digestion of the carbohydrates of banana (*Musa paradisiaca sapientum*) in the human small intestine.  
American Journal of Clinical Nutrition 1986 July; 44:42-50.
- (45) Epstein FH, Goyal RK, Hirano I. Mechanisms of disease. The enteric nervous system (Review Article).  
New England Journal of Medicine 1996; 334(17):1106-15.
- (46) Erckenbrecht J. Motilitätsstörungen des Dünndarms. In: Adler G, Beglinger C, Manns M et al, editors. Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: Springer, 2000: 109-17.
- (47) Ewe K, Karbach U. Physiologie des Menschen. In: Schmid R, Thews G, editors. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1990: 736.
- (48) Eysselein V, Reeve JR, Shively JE et al. Partial structure of a large canine cholecystokinin (CCK 58): amino acid sequence.  
Peptides 1988; 3:687-91.
- (49) Eysselein VE, Eberlein GA, Schaeffer M et al. Characterization of the major form of cholecystokinin in human intestine: CCK-58.  
American Journal of Physiology 1990 Feb.; 258(2 Pt 1):G253-G260.
- (50) Eysselein VE, Reeve JR, Eberlein G. Cholecystokinin--gene structure, and molecular forms in tissue and blood.  
Zeitschrift für Gastroenterologie 1986; 24(10):645-59.
- (51) Faris PL, McLaughlin CL, Baile CA, Olney JW. Morphine analgesia potentiated but tolerance not affected by active immunization against cholecystokinin.  
Science 1984; 226:1215-7.
- (52) Feldman M, Richardson CT. Role of thought, sight, smell and taste of food in the cephalic phase of gastric acid secretion in humans.  
Gastroenterology 1986; 90:428-33.
- (53) Feldman M, Richardson CT, Taylor IL, Walsh JH. Effect of atropine on vagal release of gastrin and pancreatic polypeptide.  
Journal of Clinical Investigation 1979 Feb.; 63(2):294-8.
- (54) Figlewicz DP, Lacour F, Sipols A et al.  
Annual Review of Physiology 1987; 48:383-95.
- (55) Fleckenstein P, Oigaard A. Effects of cholecystokinin on the motility of the distal duodenum and the proximal jejunum in man.  
Scandinavian Journal of Gastroenterology 1977; 12(3):375-8.
- (56) Frieling T, Wood JD, Cooke HJ. Submucosal reflexes: distension-evoked ion transport in the guinea pig distal colon.  
American Journal of Physiology 1992; 263:G91-6.
- (57) Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. [Review] [137 refs].  
Neuroscience 1980; 5(1):1-20.
- (58) Furness JB, Kunze WA, Bertrand PP et al. Intrinsic primary afferent neurons of the intestine.  
Progress in Neurobiology 1998; 54:1-18.



- (59) Geraciotti TD, Kling MA, Joseph-Vanderpool JR et al. Meal-related cholecystokinin secretion in eating and affective disorders. [Review] [24 refs].  
Psychopharmacology Bulletin 1989; 25(3):444-9.
- (60) Geraciotti TD, Jr., Nicholson WE, Orth DN et al. Cholecystokinin in human cerebrospinal fluid: concentrations, dynamics, molecular forms and relationship to fasting and feeding in health, depression and alcoholism.  
Brain Research 1993 Dec.; 629(2):260-8.
- (61) Gershon MD, Kirchgessner AL, Wade PR. Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, Alpers DH, Christensen J et al, editors. Physiology of the gastrointestinal tract.  
New York: Raven Press, 1994: 381-422.
- (62) Gielkens HA, Van Oostayen JA, Frolich M et al. Dose-dependent inhibition of postprandial gallbladder motility and plasma hormone secretion during acute hyperglycemia.  
Scandinavian Journal of Gastroenterology 1998 Oct.; 33(10):1074-9.
- (63) Gregersen H, Orvar K, Christensen J. Biochemical properties of the duodenal wall and duodenal tone during phase I and phase II of the MMC.  
American Journal of Physiology 1992; 263:G197-G205.
- (64) Grider JR. Role of cholecystokinin in the regulation of gastrointestinal motility. [Review] [37 refs].  
Journal of Nutrition 1994 Aug.; 124(8 Suppl):1334S-9S.
- (65) Grider JR, Jin G. Distinct populations of sensory neurons mediate the peristaltic reflex elicited by muscle stretch and mucosal stimulation.  
Journal of Neuroscience 1994; 14:2854-60.
- (66) Guedon C, Ducrotte P, Chayvialle JA et al. Effects of intravenous and intraduodenal fat on jejunal motility and on plasma cholecystokinin in man.  
Digestive Diseases & Sciences 1988 May; 33(5):558-64.
- (67) Hammer J, Hammer K, Kletter K. Lipids infused into the jejunum accelerate small intestinal transit but delay ileocolonic transit of solids and liquids.  
Gut 1998 July; 43(1):111-6.
- (68) Hasler WL. Motility of the small intestine and colon. Physiologic and Pathophysiologic Modulators of Small Intestine and Colonic Motility.  
In: Yamada T, Alpers D, Laine L et al, editors.  
Textbook of Gastroenterology. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- (69) Hickey CA, Calloway DH, Murphy EL. Intestinal gas production following ingestion of fruits and fruit juices.  
American Journal of Digestive Diseases 1972 May; 17(5):383-9.
- (70) Himeno S, Tarui S, Kanayama S et al. Plasma cholecystokinin responses after ingestion of liquid meal and intraduodenal infusion of fat, amino acids or hydrochloric acid in man.  
Journal of Gastroenterology 1983; 78:703-7.
- (71) Holgate AM, Read NW. Effect of ileal infusion of intralipid on gastrointestinal transit, ileal flow rate, and carbohydrate absorption in humans after ingestion of a liquid meal.  
Gastroenterology 1985 Apr.; 88(4):1005-11.

- (72) Holtmann, G., DiMagno, E. P., and Nelson, D. K. "Conversion" of the intrinsic rhythm to a fed pattern. 1995.  
Ref Type: Personal Communication
- (73) Hotz J. Motilitätsstörungen im oberen Gastrointestinaltrakt.  
Berlin, Heidelberg, New-York, Tokyo: Springer, 1990.
- (74) Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M et al. The W-kit gene is required for interstitial cells of Cajal and intestinal pacemaker activity.  
Nature 1995; 373:347-9.
- (75) Husebye E. The patterns of small bowel motility: physiology and implications in organic disease and functional disorders. [Review] [181 refs].  
Neurogastroenterology & Motility 1999 June; 11(3):141-61.
- (76) Husebye E, Skar V, alen O, snes M. Digital Ambulatory Manometry of the Small Intestine in Healthy Adults.  
Digestive Diseases & Sciences 1990 Sept.; 35:1057-65.
- (77) Ivy AC, Oldberg E. A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation.  
American Journal of Physiology 1928; 76:599-613.
- (78) Jansen JB, Lamers CB. Molecular forms of cholecystokinin in plasma from normal and gastrectomized human subjects following a fat meal.  
Peptides 1987 Sept.; 8(5):801-5.
- (79) Janssens J, Vantrappen G, Peters TL. The activity front of the migrating motor complex of the human stomach but not of the small intestine is motilin-dependent.  
Regulatory Peptides 1983; 6:363-9.
- (80) Johnson CP, Sarna SK, Baytiyeh R et al. Postprandial motor activity and its relationship to transit in the canine ileum.  
Surgery 1997 Feb.; 121(2):182-9.
- (81) Junqueira LC, Carneiro J, Schiebler TH, Schneider F. Verdauungsorgane. Histologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Lehrbuch, 1991: 465-514.
- (82) Katschinski M. Motility recording in upper gastrointestinal tract disease: current concepts in clinical gastroenterology.  
Zeitschrift für Gastroenterologie 1969; 34(4):26-35.
- (83) Katschinski M, Adler G. [Mechanisms of postprandial stimulation of gastrointestinal motility and pancreatic secretion]. [Review] [52 refs] [German].  
Zeitschrift für Gastroenterologie 1991 Apr.; 29 Suppl. 3:13-7.
- (84) Katschinski M, Dahmen G, Reinshagen M et al. Cephalic stimulation of gastrointestinal secretory and motor responses in humans.  
Gastroenterology 1992 Aug.; 103(2):383-91.
- (85) Katschinski M, Schirra J, Beglinger C et al. Intestinal phase of human antro-pyloro-duodenal motility: cholinergic and CCK-mediated regulation.  
European Journal of Clinical Investigation 1996 July; 26(7):574-83.

- (86) Katschinski M, Steinicke C, Reinshagen M et al. Gastrointestinal motor and secretory responses to cholinergic stimulation in humans. Differential modulation by muscarinic and cholecystokinin receptor blockade.  
European Journal of Clinical Investigation 1995 Feb.; 25(2):113-22.
- (87) Keane FB, DiMagno EP, Malagelada JR. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion.  
Gastroenterology 1981; 81:726-31.
- (88) Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF et al. Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon.  
Gastroenterology 1986 Aug.; 91(2):386-95.
- (89) Kellow JE, Miller LJ, Phillips SF et al. Sensitivities of human jejunum, ileum, proximal colon, and gallbladder to cholecystokinin octapeptide.  
American Journal of Physiology 1987 Mar.; 252(3 Pt 1):G345-G356.
- (90) Kent Lyod KC, Debas HT. Peripheral Regulation of Gastric Acid Secretion. In: Johnson LR, Alpers DH, Christensen J et al, editors. Physiology Of The Gastrointestinal Tract.  
New York: Raven Press, 1994: 1185-226.
- (91) Kerlin P, Phillips S. Variability of motility of the ileum and jejunum in healthy humans.  
Gastroenterology 1982; 82:694-700.
- (92) Konturek JW, Kwiecien N, Obtulowicz W et al. Cholecystokinin in the inhibition of gastric secretion and gastric emptying in humans.  
Digestion 1990; 45:1-8.
- (93) Korth H, Müller I, Erckenbrecht J, Wienbeck M. Breath Hydrogen as a Test for Gastrointestinal Transit.  
Hepato-Gastroenterology 1984; 31:282-4.
- (94) Kumar D, Idzikowski C, Wingate DL et al. Relationship between enteric migrating motor complex and the sleep cycle.  
American Journal of Physiology 1990 Dec.; 259(6 Pt 1):G983-G990.
- (95) Kumar D, Wingate D, Ruckebusch Y. Circadian Variation in the Propagation Velocity of the Migrating Motor Complex.  
Gastroenterology 1986; 91:926-30.
- (96) Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. [Review] [114 refs].  
Annual Review of Physiology 1999; 61:117-42.
- (97) Ladas SD, Latoufis C, Giannopoulou H et al. Reproducible lactulose hydrogen breath test as a measure of mouth to caecum transit time.  
Digestive Diseases & Sciences 1989; 34:919-24.
- (98) Lamers CB, Van Leusen R, De Jong AJ et al. Cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion in chronic renal failure.  
Clinical Endocrinology 1984 July; 21(1):23-31.
- (99) Larsson LI, Fahrenkrug J, Holst JJ, Schaffalitzky de Muckadell OB. Innervation of the pancreas by vasoactive intestinal polypeptide (VIP) immunoreactive nerves.  
Life Sciences 1977; 22:273-8.

- (100) Larsson LI, Rehfeld JF. Localization and molecular heterogeneity of cholecystokinin in the central and peripheral nervous system.  
Brain Research 1979 Apr.; 165(2):201-18.
- (101) Ledebøer M, Masclee AA, Biemond I, Lamers CB. Effect of intragastric or intraduodenal administration of a polymeric diet on gallbladder motility, small-bowel transit time, and hormone release.  
American Journal of Gastroenterology 1998 Nov.; 93(11):2089-96.
- (102) Ledebøer M, Masclee AA, Coenraad M et al. Antroduodenal motility and small bowel transit during continuous intraduodenal or intragastric administration of enteral nutrition. European Journal of Clinical Investigation 1999 July; 29(7):615-23.
- (103) Levant JA, Kun TL, Jachna J et al. The effects of graded doses of C-terminal octapeptide of cholecystokinin on small intestinal transit time in man.  
American Journal of Digestive Diseases 1974 Mar.; 19(3):207-9.
- (104) Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man.  
New England Journal of Medicine 1969 July; 281(3):122-7.
- (105) Liddle RA, Elashoff J, Reeve JR. Relative bioactivities of cholezytokinins-8 and -33 on rat pancreatic acini.  
Peptides 1986; 7(5):723-7.
- (106) Lieveerse RJ, Jansen JB, Masclee AA et al. Effect of a low dose of intraduodenal fat on satiety in humans: studies using the type A cholecystokinin receptor antagonist loxiglumide.  
Gut 1994 Apr.; 35(4):501-5.
- (107) Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition of gastric emptying by sodium oleate depends on length of intestine exposed to nutrient.  
American Journal of Physiology 1990; 2059:1031-6.
- (108) Lloyd KC. Gut hormones in gastric function. [Review] [194 refs].  
Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism 1994 Jan.; 8(1):111-36.
- (109) Lonovics J, Guzman S, Devitt P et al. Release of pancreatic polypeptide in humans by infusion of cholecystokinin.  
Gastroenterology 1980 Nov.; 79(5 Pt 1):817-22.
- (110) Makhlof GM. Neuromuscular Function of the Small Intestine. In: Johnson LR, Alpers D, Christensen J et al, editors. Physiology of the Gastrointestinal Tract.  
New York: Raven Press, 1994: 977-90.
- (111) Malagelada JR, Go VL, Summerskill WH. Different gastric, pancreatic, and biliary responses to solid-liquid or homogenized meals.  
Digestive Diseases & Sciences 1979 Feb.; 24 (2):101-10.
- (112) Malagelada JR, Robertson JS, Brown ML et al. Intestinal transit of solid and liquid components of a meal in health.  
Gastroenterology 1984 Dec.; 87(6):1255-63.
- (113) Marco J, Hedo JA, Villanueva ML. Control of pancreatic polypeptide secretion by glucose in man.  
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1978; 46(1):140-5.

- (114) Martinez-de-Juan JL, Saiz J, Meseguer M, Ponce JL. Small bowel motility: relationship between smooth muscle contraction and electroenterogram signal. *Medical Engineering & Physics* 2000 Apr.; 22(3):189-99.
- (115) Mastropaolo G, Rees WD. Evaluation of the hydrogen breath test in man: definition and elimination of the early hydrogen peak. *Gut* 1987; 28:721-5.
- (116) Maton PN, Selden AC, Chadwick VS. Differential distribution of molecular forms of cholecystokinin in human and porcine small intestinal mucosa. *Regulatory Peptides* 1984 Jan.; 8(1):9-19.
- (117) MCRae S, Younger K, Thompson DG, Wingate DL. Sustained mental stress alters human jejunal motor activity. *Gut* 1982; 23:404-9.
- (118) Mearin F, Malagelada JR. Gastrointestinal manometry: a practical tool or a research technique? *Journal of Clinical Gastroenterology* 1993; 16(4):281-91.
- (119) Medhus AW, Sandstad O, Husebye E. Preceding phase of the migrating motor complex predicts rate of gastric emptying of a liquid meal. *Journal of Gastrointestinal Motility* 1993; 5(205).
- (120) Medhus AW, Sandstad O, Naslund E et al. The influence of the migrating motor complex on the postprandial endocrine response. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1999 Oct.; 34(10):1012-8.
- (121) Meier R, Hildebrand P, Thumshirn M et al. Effect of loxiglumide, a cholecystokinin antagonist, on pancreatic polypeptide release in humans. *Gastroenterology* 1990 Dec.; 99(6):1757-62.
- (122) Melsen NC, Andersen MB, Kraglund K, Juhl B. Computer-Aided Analysis of Gastrointestinal Pressure Recordings. Comparison with Manual Scoring. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1992; 27:805-11.
- (123) Metz G, Gasull MA. Breath-Hydrogen Test for Small-Intestinal Bacterial Colonisation. *Lancet* 1976 Mar.; 668-9.
- (124) Metz G, Gasull MA, Leeds AR et al. A simple method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end-expiratory sampling. *Clinical Science & Molecular Medicine - Supplement* 1976; 50:237-40.
- (125) Meyer BM, Werth BA, Beglinger C et al. Role of cholecystokinin in regulation of gastrointestinal motor functions. *Lancet* 1989 July; 2(8653):12-5.
- (126) Meyer FD, Gyr K, Häcki WH et al. The release of pancreatic polypeptide by CCK-octapeptide and some analogues in the dog. *Gastroenterology* 1981; 80(4):742-7.
- (127) Meyer JH. Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: Johnson LR, editor. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1987: 613-30.

- (128) Milenov K, Kalfin R, Todorov S, Raichev P. Neuropeptides of the cholecystokinin group: effects and mechanisms of action on the gastro-intestinal and gall bladder motility. [Review] [21 refs].  
Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica 1998; 23(3-4):85-91.
- (129) Miller M, Parkman H, Urbain JL et al. Comparison of Scintigraphy and Lactulose Breath Hydrogen Test for Assessment of Orocecal Transit: Lactulose Accelerates Small Bowel Transit. [Miscellaneous Article].  
Digestive Diseases & Sciences January 1997; 42(1):10-8.
- (130) Miyasaka K, Guan DF, Liddle RA, Green GM. Feedback regulation by trypsin: evidence for intraluminal CCK-releasing peptide.  
American Journal of Physiology 1989; 257:G175-G181.
- (131) Netter FH. Autonomes Nervensystem. Farbatlant der Medizin.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987: 79-83.
- (132) Niederau C, Luthen R, Heintges T. Effects of CCK on pancreatic function and morphology. [Review] [88 refs].  
Annals of the New York Academy of Sciences 1994 Mar.; 713:180-98.
- (133) Nieuwenhuijs VB, Verheem A, Duijvenbode-Beumer H et al. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats.  
Annals of Surgery 1998 Aug.; 228(2):188-93.
- (134) Nustede R, Köhler H, Fölsch UR, Schafmayer A. Plasma Concentration of Neurotensin and CCK in Patients with Chronic Pancreatitis with and without enzyme substitution.  
Pancreas 1991; 6(3):260-5.
- (135) Okita M, Inui A, Baba S, Kasuga M. Central cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion in conscious dogs.  
Journal of Endocrinology 1997 Aug.; 154(2):311-7.
- (136) Olesen M, Gudmand-Hoyer E, Holst JJ, Jorgensen S. Importance of colonic bacterial fermentation in short bowel patients: small intestinal malabsorption of easily digestible carbohydrate.  
Digestive Diseases & Sciences 1999 Sept.; 44(9):1914-23.
- (137) Ouyang A, Sunshine AG, Reynolds JC. Caloric content of a meal affects duration but not contractile pattern of duodenal motility in man.  
Digestive Diseases & Sciences 1989 Apr.; 34(4):528-36.
- (138) Pan H, Gershon MD. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine.  
Journal of Neuroscience 2000; 20:3295-309.
- (139) Pandol SJ. Pancreatic physiology and secretory testing. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, editors.  
Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. 2002.
- (140) Parkman HP, Trate DM, Knight LC et al. Cholinergic effects on human gastric motility. Gut 1999 Sept.; 45(3):346-54.

- (141) Payne DL, Welch JDCPL. Breath hydrogen (H<sub>2</sub>) response to carbohydrate malabsorption after exercise.  
Journal of Laboratory & Clinical Medicine 1983; 102(1):147-50.
- (142) Phillips SF. Small Bowel. In: Kumar D, Gustavsson S, editors. An illustrated guide to gastrointestinal motility. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 1988: 187-206.
- (143) Polak JM, Bloom SR, Rayford PL et al. Identification of cholecystokinin-secreting cells. Lancet 1975 Nov.; 2(7943):1016-8.
- (144) Pressman JH, Hofmann AF, Witztum KF et al. Limitations of Indirect Methods of Estimating Small Bowel Transit in Man.  
Digestive Diseases & Sciences 1987 July; 32:689-99.
- (145) Read NW. Small bowel transit time of food in man: measurement, regulation and possible importance.  
Scandinavian Journal of Gastroenterology - Supplement 1984; 96:77-85.
- (146) Read NW. Small intestinal motility physiology.  
American Journal of Physiology 1989; 257(G):423-32.
- (147) Read NW, Al Janabi MN, Edwards CA, Barber DC. Relationship between postprandial motor activity in the human small intestine and the gastrointestinal transit of food. Gastroenterology 1984 Apr.; 86(4):721-7.
- (148) Read NW, Cammack J, Edwards C et al. Is the transit time of a meal through the small intestine related to the rate at which it leaves the stomach?  
Gut 1982 Oct.; 23(10):824-8.
- (149) Read NW, Houghton LA. Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastroparesis. [Review] [105 refs].  
Gastroenterology Clinics of North America 1989 June; 18(2):359-73.
- (150) Read NW, Janabi MNAL, Bates TE, Barber DC. Effect of Gastrointestinal Intubation on the Passage of a Solid Meal through the Stomach and Small Intestine in Humans. Gastroenterology 1983; 84(6):1368-72.
- (151) Read NW, McFarlane A, Kinsman RI et al. Effect of infusion of nutrient solutions into the ileum on gastrointestinal transit and plasma levels of neurotensin and enteroglucagon. Gastroenterology 1984 Feb.; 86(2):274-80.
- (152) Read NW, Miles CA, Fisher D et al. Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea.  
Gastroenterology 1980 Dec.; 79(6):1276-82.
- (153) Rees WD, Go VL, Malagelada JR. Antroduodenal motor response to solid-liquid and homogenized meals.  
Gastroenterology 1979 June; 76(6):1438-42.
- (154) Rees WD, Go VL, Malagelada JR. Antroduodenal motor response to solid-liquid and homogenized meals.  
Gastroenterology 1979 June; 76(6):1438-42.

- (155) Rees WD, Malagelada JR, Miller LJ, Go VL. Human Interdigestive and Postprandial Gastrointestinal Motor and Gastrointestinal Hormone Patterns. *Digestive Diseases & Sciences* 1982; 27; No.4:321-9.
- (156) Reeve JR, Jr., Eysselein VE, Walsh JH et al. Isolation and characterisation of biologically active and inactive cholecystokinin octapeptides from human brain. *Peptides* 1984; 5:959-66.
- (157) Rehfeld JF, Larsson LI, Goltermann NR et al. Neural regulation of pancreatic hormone secretion by the C-terminal tetrapeptide of CCK. *Nature* 1979; 284:33-8.
- (158) Riachi G, Ducrotte P, Guedon C et al. Duodenojejunal motility after oral and enteral nutrition in humans: a comparative study. *JPEN: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 1996 Mar.; 20(2):150-5.
- (159) Riezzo G, Pezzola F, Giorgio I. Effects of age and obesity on fasting gastric electrical activity in man: a cutaneous electrographic study. *Digestion* 1991; 50(3-4):176-81.
- (160) Rosenzweig SA, Miller LJ, Jamieson JD. Identification and localisation of cholecystokinin-binding sites on rat pancreatic plasma membranes and acinar cells: a biochemical and autoradiographic study. *Journal Cell Biol* 1983; 96:1288-97.
- (161) Ruckebusch Y, Bueno L. Migrating myoelectrical complex of the small intestine. An intrinsic activity mediated by the vagus. *Gastroenterology* 1977 Dec.; 73(6):1309-14.
- (162) Rumessen JJTL. Pacemaker cells in the gastrointestinal tract: interstitial cells of Cajal. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1996; 216:82-94.
- (163) Saltzberg DM, Levine GM, Lubar C. Impact of age, sex, race, and functional complaints on hydrogen (H<sub>2</sub>) production. *Digestive Diseases & Sciences* 1988; 33(3):308-13.
- (164) Samsom M, Fraser R, Smout AJ et al. Characterization of small intestinal pressure waves in ambulant subjects recorded with a novel portable manometric system. *Digestive Diseases & Sciences* 1999 Nov.; 44(11):2157-64.
- (165) Sarna SK. Cyclic Motor Activity; Migrating Motor Complex: 1985. *Gastroenterology* 1985; 89:894-913.
- (166) Sarna SK. Intestinal manometry to evaluate small intestinal motor function. In: Read NW, editor. *Gastrointestinal motility: Which test?* Wroghtson, Petersfield: 1989: 157-65.
- (167) Sarna SK. Gastrointestinal longitudinal muscle contractions. *American Journal of Physiology* 1993; 263:G156-G164.
- (168) Sarna SK, Otterson MF. Small intestinal physiology and pathophysiology. [Review] [145 refs]. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989 June; 18(2):375-404.



- (169) Sarna SK, Soergel KH, Harig JM et al. Spatial and temporal patterns of human jejunal contractions.  
American Journal of Physiology 1989 Sept.; 257(3 Pt 1):G423-G432.
- (170) Schafmayer A, Nustede R, Pompino A, Kohler H. Vagal influence on cholecystokinin and neurotensin release in conscious dogs.  
Scandinavian Journal of Gastroenterology 1988 Apr.; 23(3):315-20.
- (171) Schemann M, Ehrlein HJ. Effects of neurohormonal agents on jejunal contraction spread and transit in the fed dog.  
Gastroenterology 1986 June; 90(6):1950-5.
- (172) Schemann M, Ehrlein HJ. Postprandial Patterns of Canine Jejunal Motility and Transit of Luminal Content.  
Gastroenterology 1986; 90:991-1000.
- (173) Schmidt WE. Effects of cholecystokinin and its antagonists on the GI tract. Potent inhibition of gastrointestinal motility by loxiglumide. [German].  
Fortschritte der Medizin 1992 Oct.; 110(28):521-2.
- (174) Schmidt WE, Creutzfeldt W, Hocker M et al. Cholecystokinin receptor antagonist loxiglumide modulates plasma levels of gastro-entero-pancreatic hormones in man. Feedback control of cholecystokinin and gastrin secretion.  
European Journal of Clinical Investigation 1991 Oct.; 21(5):501-11.
- (175) Schmidt WE, Creutzfeldt W, Schleser A et al. Role of CCK in regulation of pancreaticobiliary functions and GI motility in humans: effects of loxiglumide.  
American Journal of Physiology 1991 Feb.; 260(2 Pt 1):G197-G206.
- (176) Schwartz TW. Pancreatic Polypeptide: A Hormone Under Vagal Control.  
Gastroenterology 1983; 85:1411-25.
- (177) Schwartz TW, Grotzinger U, Schoon IM, Olbe L. Vagovagal stimulation of pancreatic-polypeptide secretion by graded distention of the gastric fundus and antrum in man.  
Digestion 1979; 19(5):307-14.
- (178) Schwartz TW, Holst JJ, Fahrenkrug J et al. Vagal, Cholinergic Regulation of Pancreatic Polypeptide Secretion.  
Journal of Clinical Investigation 1978 Mar.; 61:781-9.
- (179) Schwartz TW, Stadil F, Chance RE et al. Pancreatic-Polypeptide Response to food in Duodenal-Ulcer Patients before and after Vagotomy.  
Lancet 1976 May; 1102-5.
- (180) Schwartz TW, Stenquist B, Olbe L. Cephalic phase of pancreatic-polypeptide secretion studied by sham feeding in man.  
Scandinavian Journal of Gastroenterology 1979; 14(3):313-20.
- (181) Schwartz TW, Stenquist B, Olbe L, Stadil F. Synchronous Oscillations in the Basal Secretion of Pancreatic-Polypeptide and Gastric Acid.  
Gastroenterology 1979; 76:14-9.
- (182) Schwizer W, Borovicka J, Kunz P et al. Role of cholecystokinin in the regulation of liquid gastric emptying and gastric motility in humans: studies with the CCK antagonist loxiglumide.  
Gut 1997 Oct.; 41(4):500-4.

- (183) Sleisenger MH, Fordtran JS. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. 2002.
- (184) Soffer EE, Adrian TE. Effect of meal composition and sham feeding on duodenojejunal motility in humans. *Digestive Diseases & Sciences* 1992 July; 37(7):1009-14.
- (185) Solomon TE. Regulation of pancreatic secretion. [Review] [96 refs]. *Clinics in Gastroenterology* 1984 Sept.; 13(3):657-78.
- (186) Solomon TE. Control of Exocrine Pancreatic Secretion. In: Johnson LR, Alpers DH, Christensen J et al, editors. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1995: 1499-529.
- (187) Solomon TE, Yamada T, Elashoff J et al. Bioactivity of cholecystokinin analogues: CCK-8 is not more potent than CCK-33. *American Journal of Physiology* 1984 July; 247(1 Pt 1):G 105-G 111.
- (188) Staniforth DH, Rose D. Statistical analysis of the lactulose/breath hydrogen test in the measurement of oro-caecal transit: its variability and predictive value in assessing drug action. *Gut* 1989; 30:171-5.
- (189) Staumont G, Delvaux M, Fioramonti J et al. Differences between jejunal myoelectric activity after a meal and during phase 2 of migrating motor complexes in healthy humans. *Digestive Diseases & Sciences* 1992 Oct.; 37(10):1554-61.
- (190) Steadman C, Kerlin P. Response of the human intestine to high volume infusion. *Gut* 1994; 35(5):641-5.
- (191) Strocchi A, Ellis CJ, Furne JK, et al. Study of constancy of hydrogen-consuming flora of human colon. *Digestive Diseases & Sciences* 1994; 39:494.
- (192) Summers RW, Anuras S, Green J. Jejunal Manometry Patterns in Health, Partial Intestinal Obstruction, and Pseudoobstruction. *Gastroenterology* 1983; 85:1290-300.
- (193) Szurszewski JH. A migrating electric complex of canine small intestine. *American Journal of Physiology* 1969 Dec.; 217(6):1757-63.
- (194) Szurszewski JH. Electrical basis for gastrointestinal motility. In: Johnson LR, editor. *Physiology of the gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press, 1987: 383-422.
- (195) Tallroth G, Ryding E, Ekman R, Agardh CD. The response of regulatory peptides to moderate hypoglycaemia of short duration in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and in normal man. *Diabetes Research* 1992; 20(3):73-85.
- (196) Tanaka T, VanKlompberg L.H., Sarr MG. Selective role of vagal and nonvagal innervation in initiation and coordination of gastric and small bowel patterns of interdigestive and postprandial motility. *Gastrointestinal Surgery* 2001; 5(4):418-33.

- (197) Taylor IL, Feldman M, Richardson CT, Walsh JH. Gastric and cephalic stimulation of human pancreatic polypeptide release. *Gastroenterology* 1978 Sept.; 75(3):432-7.
- (198) Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Dünndarm / Dickdarm. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie. 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, 1999: 357-60.
- (199) Thompson DG, Binfield P, De Belder A et al. Extra intestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. *Gut* 1985; 26:1349-52.
- (200) Turkelson C.M. and Solomon, T. E. Molecular forms of cholecystokinin in rat intestine. *American Journal of Physiology* 259, G364-G371. 1990. Ref Type: Abstract
- (201) Vanderhaeghen JJ, Signeu JC, Gepts W. New peptide in the vertebrate CNS reacting with antigastrin antibodies. *Nature* 1975; 257:604-5.
- (202) Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghooys Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *Journal of Clinical Investigation* 1977; 59:1158-66.
- (203) Vantrappen G, Peeters TL, Janssens J. The Secretory Component of the interdigestive Migrating Motor Complex in Man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1979; 14:663-7.
- (204) von Schonfeld J, Evans DF, Renzing K et al. Human small bowel motor activity in response to liquid meals of different caloric value and different chemical composition. *Digestive Diseases & Sciences* 1998 Feb.; 43(2):265-9.
- (205) Wald A, Thiel van DH, Hoechstetter L et al. Gastrointestinal Transit: The Effect of the Menstrual Cycle. *Gastroenterology* 1981; 80:1497-500.
- (206) Walsh JH. Gastrointestinal Hormones/ Cholecystokinin. In: Johnson LR, Alpers DH, Christensen J et al, editors. *Physiology of the Gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1995: 49-67.
- (207) Walsh JH. Gastrointestinal Hormones/ PP. In: Johnson LR, Alpers DH, Christensen J et al, editors. *Physiology of the Gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1995: 114-23.
- (208) Weber E, Neunlist M, Schemann M, Frieling T. Neural components of distension-evoked secretory responses in the guinea-pig distal colon. *Journal of Physiology* 2001; 536(3):741-51.
- (209) Welch IM, Davison PA, Worthing J, Read NW. Effect of ileal infusion of lipid on jejunal motor patterns after a nutrient and nonnutrient meal. *American Journal of Physiology* 1988 Dec.; 255(6 Pt 1):G800-G806.
- (210) Wienbeck M, Eberl Th. Motilitätsstörungen der Gallenwege. In: Adler G, Beglinger C, Manns M et al, editors. *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Heidelberg: Springer, 2000: 101-7.

- (211) Wilmer A, Andrioli A, Coremans G et al. Ambulatory small intestinal manometry. Detailed comparison of duodenal and jejunal motor activity in healthy man. *Digestive Diseases & Sciences* 1997 Aug.; 24(8):1618-27.
- (212) Wood JD. Physiology of the enteric nervous system. In: Johnson LR, Alpers D, Christensen J et al, editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press, 1994: 423-82.
- (213) Young JA, Cook DI, Wegman EA et al. Funktion des Magen-Darm-Trakts. In: Klink R, Silbernagl S, editors. *Lehrbuch der Physiologie*. 2001: 393-442.
- (214) Yu DH, Huang SC, Wank SA et al. Pancreatic receptors for cholecystokinin: evidence for three receptor classes. *American Journal of Physiology* 1990; 258:G86-G95.

### 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Motilitätsmuster des GIT und ihre Funktion (47) .....	4
Abbildung 1.2: Interdigestive Kontraktionsphasen I, II und III im Jejunum....	6
Abbildung 1.3: Illustration der digestiven Jejunummotilität anhand einer Originalaufzeichnung .....	10
Abbildung 3.1: Foto der Jejunalsonde für die Dünndarmmanometrie .....	32
Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Sonde und Platzierung während der Messung .....	33
Abbildung 3.3: Schema der Manometriepumpe .....	34
Abbildung 3.4: Darstellung des Probanden-Messplatzes .....	37
Abbildung 3.5: Illustration zweier Kontraktionswellen .....	39
Abbildung 3.6: Interkontraktiler Intervall .....	39
Abbildung 3.7: Schema des modifizierten Haldane-Priestley-Rohrs .....	42
Abbildung 3.8: Strukturformel von Lactulose .....	43
Abbildung 3.9: Strukturformel von Atropin .....	44
Abbildung 3.10: Strukturformel Loxiglumid .....	45
Abbildung 3.11: Schema des Versuchsablaufs .....	51
Abbildung 4.1: Vergleich der im Mittel erzielten jejuno-caecalen Transitzeit ..	54
Abbildung 4.2: Interindividueller Vergleich der jejuno-caecalen Transitzeit ..	55
Abbildung 4.3: Verlauf der mittleren CCK-Plasmaspiegel über die Zeit .....	56
Abbildung 4.4: Errechnete mittlere AUC-CCK .....	57
Abbildung 4.5: Verlauf der mittleren PP-Plasmaspiegel über die Zeit .....	58
Abbildung 4.6: Errechnete mittlere AUC-PP .....	59
Abbildung 4.7: Gegenüberstellung der Summen der Kontraktionen .....	61
Abbildung 4.8: Summe der Kontraktionen im Zeitverlauf .....	62
Abbildung 4.9: Anzahl der fortgeleiteten Kontraktionen über kurze, mittlere und lange Distanz .....	63
Abbildung 4.10: Histogramm der Interkontraktilen Intervalle .....	64
Abbildung 4.11: Durchschnittliche Amplitude der Kontraktionen .....	65
Abbildung 4.12: Verlauf der mittleren Amplituden über die Zeit .....	66
Abbildung 4.13: Vergleich der mittleren Motilitätsindizes über 240 Minuten ..	67
Abbildung 4.14: Abschnittsweiser Vergleich der Motilitätsindizes .....	68

#### **8.4 Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1.1: Kontraktionsphasen und ihre Charakteristika (24)</b> .....	7
<b>Tabelle 1.2: Entero-endokrine Zellen des GIT mit Syntheseort, Eigenschaften und Wirkungen</b> .....	17
<b>Tabelle 4.1: Mittlere CCK-Plasmaspiegel</b> .....	56
<b>Tabelle 4.2: Mittlere PP-Plasmaspiegel</b> .....	59
<b>Tabelle 4.3: Vergleich der Anzahl der Mittelwerte <math>\pm</math> SEM der einzelnen Kontraktionstypen</b> .....	60
<b>Tabelle 4.4: Durchschnittliche Amplitude (mmHg) der einzelnen Kontraktion</b>	65
<b>Tabelle 4.5: Absolute Motilitätsindizes bei unterschiedlichen Medikamentengruppen</b> .....	67
<b>Tabelle 4.6 Tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse dieser Studie</b> .....	69

## **9 Anhang**

### **9.1 Aufklärungsbogen**

#### **Probandenaufklärung zur Studie ‘Differentielle Regulation der postprandialen Jejunum-Motilität des Menschen durch CCK und durch das Cholinerge-System’**

Das Ziel der Studie ist es, die Wirkung des muskarinergen Antagonisten Atropin und des CCK-Rezeptor-Antagonisten Loxiglumid auf die Dünndarmmotorik des Gesunden zu untersuchen. Jeder Proband nimmt an drei Versuchen teil. Am Morgen des Versuchstages wird im Nüchternzustand (vorher Fastenperiode von ungefähr 12 Stunden) eine Messsonde in den Dünndarm gelegt. Die korrekte Lage der Messsonde wird durch eine kurze Röntgendurchleuchtung überprüft. Durch Verwendung einer speziellen Durchleuchtungsanlage liegt die Durchleuchtungszeit unter 5 Sekunden (0,2-0,4 mSv), in der Regel ist sie sogar nicht messbar kurz. Es werden venöse Verweilkanülen an beiden Unterarmen zur Blutentnahme in regelmäßigen Abständen und zur Infusion der Testsubstanzen gelegt. Es erfolgen 12 Blutentnahmen von je 10 ml. Des weiteren werden während des Versuches noch Atemgasproben im Abstand von 10 Minuten erhoben. In unserem Labor liegen umfangreiche Erfahrungen mit der Infusion von Atropin und Loxiglumid vor. Atropin wird in einer niedrigen Dosis mit minimalen systemischen Nebenwirkungen verwandt. Es können eine geringe Erhöhung der Pulsfrequenz, Mundtrockenheit und im Einzelfall auch Sehstörungen auftreten. Daher ist vor dem Führen eines Kraftfahrzeuges nach Versuchsende darauf zu achten, dass die Sehfähigkeit ungestört ist, andernfalls muß das Fahren aufgeschoben werden. Loxiglumid wird im allgemeinen gut vertragen. Als Nebenwirkung haben wir in Einzelfällen Reizungen der Vene, in die infundiert wird, bis zur Venenentzündung gesehen. Zur Vorbeugung wird Loxiglumid stark verdünnt infundiert. Alle personenbezogenen Daten werden kodiert, d.h. anonym gespeichert. Die Zuordnung Name / Kode wird getrennt gespeichert.

## **9.2 Einverständniserklärung**

### **Einverständniserklärung des Probanden zur Studie ‘Differentielle Regulation der postprandialen Jejunum-Motilität des Menschen durch CCK und durch das Cholinerge-System’**

Hiermit erkläre ich, ....., in Kenntnis des Aufklärungsgesprächs und des Aufklärungstextes, dass ich als Proband an dieser Studie, gegen Zahlung eines Honorars, teilnehmen möchte. Etwaige Unklarheiten meinerseits wurden in einem persönlichem Gespräch geklärt. Mir ist bekannt, dass ich diese Bereitschaft jederzeit während der Studie widerrufen kann.

Datum: .....

Name: .....



### 9.3 Nahrungsplan

#### Merkblatt zur Jejunum-Motilitäts-Studie

Damit beim H<sub>2</sub>-Atemtest der Basalwert Null ist !!!

#### **Vortrag des Versuchs:**

**Frühstück**, wie üblich.

**Mittagessen**, den Tagesbedarf nicht nur mit kohlenhydratreicher Nahrung decken, d.h. mehr Fleisch oder Fisch mit Gemüse und weniger Kartoffeln, Nudeln oder Reis.

**Ab Mittag** sind folgende Nahrungsmittel zu vermeiden: Milch, Milchprodukte, Marmelade, Süßigkeiten, Alkohol, Coca-Cola, Bohnen, Sojabohnen, Zwiebeln, Lauch, Radieschen, Paprika, Blumenkohl, Spargel, Brokkoli, Rosenkohl, Rotkohl, (alle Kohlsorten), Äpfel, Bananen, Grapefruits, Pflaumen und entsprechende Säfte, Kartoffelmehl und Weizenmehl.

Nichtrauchen (mindestens 12 Stunden vor Versuch nicht). Gute Zahnpflege, da sich in Zahnzwischenräumen KH-Reste befinden können.

**Zwischendurch**, Orangen, Birnen, aber zusätzliche KH vermeiden (Süßigkeiten, Coca-Cola, etc.)

**Abendessen**, Standardisiert, vor 19.00Uhr. Brot mit Wurstaufschnitt oder Käse. Grüner Salat mit Tomaten, Möhren. Mineralwasser, Tee, Orangensaft. Nicht überessen, d.h. nicht für Versuchstag mit!

**Später**, bis 22.00Uhr nur noch Mineralwasser oder Tee.

**Ab 22.00Uhr** Nüchtern.

Während der Studie sollten keine Medikamente eingenommen werden, andernfalls sind diese zu benennen. Magen-Darm-Beschwerden jeder Art sind vor dem Versuch anzugeben.

**Versuchstag: Nüchtern !!!**

## 10 Persönlicher Anhang

### 10.1 Tabellarischer Lebenslauf

#### Persönliche Daten

Name: Kornelia-Margret Böker  
Geburtsdatum: 27. März. 1969  
Geburtsort: Kempen/NRW  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: ledig  
Eltern Margret Böker, geb Sundheim, geb. 04.03. 1939  
Otto Böker, Gartenbaumeister, geb. 17.01.1936  
Anschrift Kehn 14, 47918 Tönisvorst/NRW

#### Schulausbildung

1975 - 1979 Grundschule, St. Godehard in Vorst/NRW  
1979 - 1988 Gymnasium, Liebfrauenschule Mülhausen/NRW  
05.1988 **Abitur**

1988 - 1991 Ausbildung zur Kinderkrankenschwester (Krefeld/NRW)  
09.1991 **Staatsexamen zur Kinderkrankenschwester**

#### Studium

10.1991 - 07.1999 Studium der Humanmedizin  
09.1993 **Ärztliche Vorprüfung** (Philipps-Universität Marburg/Hessen)  
08.1994 **Erstes Staatsexamen** (Philipps-Universität Marburg)  
09.1996 **Zweites Staatsexamen** (Philipps-Universität Marburg)  
10.1996 - 10.1997 Praktisches Jahr (Heinrich-Heine Universität Düsseldorf)  
11.1997 **Drittes Staatsexamen** (Heinrich-Heine Universität Düsseldorf)

#### Famulaturen

02 - 03.1994 Innere Medizin, Prof. Dr. Wildmeister (Hospital Kempen)  
08 - 09.1994 Gynaekologie und Praenatal-Diagnostik, Dr. Rutt (Krefeld)  
03 - 04.1995 Gastroenterologie, Prof. Dr. Katschinski (Universität Marburg)  
07 - 09.1995 Radiologie, MD Kelly, MD Neumann (Kalifornien/USA)  
02 - 05.1996 Anaesthesie, Dr. Michel, Dr. Turner (Royal Bournemouth and Poole General Hospital, University Southampton/England)

**Beruflicher Werdegang**

02.1998 - 07.1999 Ärztin im Praktikum, Klinikum Krefeld, Klinik für Anaesthesie und spezielle Schmerztherapie, Prof. Dr. Harke

01.08.1999 **Approbation**

seit 08.1999 Assistentin in der Anaesthesie, Klinikum Krefeld, Klinik für Anaesthesie und spezielle Schmerztherapie, Prof. Dr. Harke

**15.05.2003 Fachärztin für Anaesthesiologie**

**Weiterbildung**

10.1996 - 01.2001 Akupunktur-Ausbildung, Dr. Stux, Deutsche Gesellschaft für Akupunktur

1999 Arzt im Rettungsdienst

1998 - 2000 Röntgen Notfalldiagnostik

10.2001 - 01.2002 theoretische Grundlagen der speziellen Schmerztherapie

03.2004- Fortbildung Transfusionsmedizin

**klinisch / experimentelle Dissertation**

12.1994 - 02.2004 Philipps-Universität, Marburg, Gastroenterologie, Pankreaslabor, Forschergruppe M. Katschinski / B. Göke

**Sonstiges**

1994 - 1995 Tätigkeit als Studentische Hilfskraft in der Pathologie in Marburg

seit 1996 Fortbildung von Krankenschwestern im Hospital Kempen und Klinikum Krefeld

seit 2001 Implementierung des DRG-Dokumentationssystems in der Anaesthesie und Speziellen Schmerztherapie

Tönisvorst den 02. April 2004

Kornelia Böker.....

## **10.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer**

**Meine akademischen Lehrer in Marburg** waren die Damen und Herren Universitätsprofessoren: Amon, Arnold, Aumüller, Aurich, Austermann, Aziz, Basler, Bauer, Baum, Beato, Berendes, Berger, Berndt, Bertalanffy, Besedowsky, Bien, Blankenburg, Braasch, Cetin, Czubayko, Daume, Daut, Dibbets, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Eilers, Engel, Engenhardt-Cabillic, Eschenbach, Feuser, Flores de Jacoby, Friedrich, Fuhsdorfer, Fuhrmann, Ganz, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Golenhofen, Gotzen, Graul, Gressner, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Habermehl, Happle, Hardewig, Hartmann, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Heeg, Hering, Heß, Hildebrand, Hilgermann, Hoffmann, Huffmann, Ihm, Jones, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klötzer, Klose, Knoll, Koecke, Koolmann, Koransky, Kraft, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Küster, Kuhn, Kuni, Kußmann, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Lennartz, Lill, Lorenz, Lotzmann, Ludwig, Lührmann, Lütcke, Maisch, Martini, Mannheim, Massarat, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Netter, Neurath, Niemeyer, Niessing, Oepen, Oertel, Petry, Pfab, Pieper, Podszus, Pohlen, Portig, Radsak, Rehder, Remschmidt, Richter, Riedmiller, Rinze, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Schulz, Schwarz, Schwerek, Seifart, Seitz, Seyberth, Siegrist, Slenczka, Steiniger, Strempel, Sturm, Sommer, Thomas, Unsicker, Voigt, Wagner, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, v.Wichert, Wiegandt, Wolf.

**Meine akademischen Lehrer in Bournenouth and Poole, England** waren die Herren: Michel, Turner.

**Meine akademischen Lehrer in Palm Springs und Palm Dessert, Kalifornien, USA** waren die Herren: Kelly und Neumann.

**Meine akademischen Lehrer in Düsseldorf** waren die Damen und Herren: Stahnke, Wildmeister.

**Meine akademischen Lehrer in Krefeld** waren die Herren: Frieling, Harke.

### 10.3 Danksagung

Meine besonder Danksagung gilt Herrn Professor Dr. Martin Katschinski. Er hat mir diese Promotion in seinem Team ermöglicht und mir bei theoretischen und praktischen Fragestellungen während der langatmigen Fertigstellung dieser Arbeit seine Unterstützung geboten. Ohne ihn hätte diese Arbeit wohl nie eine solche Form angenommen.

Weiterer Dank gilt den Herren PD. Dr. Jörg Schirra sowie Herrn Uwe Wank aus der ehemaligen Marburger Motilitäts-Arbeitsgruppe, die mir in steter Bereitschaft bei den Versuchen mit Rat und Tat zur Seite standen.

Auch alle anderen Mitarbeiter des Pankreas und des Endokrinologischen Labors der Universität Marburg trugen dazu bei, dass der Lebensabschnitt der Dissertation in Marburg prägend für mich wurde. Das lebendige und offene Arbeitsklima dieses Teams mit Frau Michaela Junck, Gabriele Kraft und Elisabeth Bothe-Sandford hinterlässt in mir einen bleibenden Eindruck.

Außerordentlich grosser Dank gilt meinem akademischen Lehrer Professor Dr. Thomas Frieling aus Krefeld. Seit Dezember 2001 motivierte er mich beständig zur Fertigstellung dieser Arbeit. Mit Hilfe seines grossen Engagements schaffte ich es, diese Arbeit nach langen Jahren zu vollenden. Sein besonderes Engagement und hilfsbereite Persönlichkeit wird mir in Erinnerung bleiben und mir als erstrebenswertes Vorbild dienen.

Auch Herrn PD. Dr. Martin Kreis gilt mein ganz persönlicher Dank. Mittels seiner Ruhe bei Diskussionen und Neugestaltungen half er mir, das Dickicht der Promotionsarbeit zu lichten. Glücklicherweise stand er mir mit seinem umfangreichen Wissen über die Grundlagen und die Vorgehensweise bei wissenschaftlichem Arbeiten nicht nur bei eben diesen zur Seite.

Herrn Rolf Grube möchte ich ganz herzlich für seine Hilfestellung danken. Er half mir bei der Einsicht, dass Veränderungen generell möglich sind. Durch seine Akribie und mühsame Korrektur gewann die Arbeit nicht nur in Bezug auf die Statistik deutlich an Genauigkeit.

Des weiteren möchte ich Herrn Wolfgang Kopplin, der lange Jahre mein Leben begleitete, Dank bekunden. Seine der Medizin zum Teil fernem Denkweise ermöglichten es mir von Zeit zu Zeit die Position eines anderen Blickwinkels einzunehmen.

Mein letzter aber innigster Dank gilt meinen Eltern Margret und Otto und meinen Geschwistern Rita und Gregor. Sie haben mich jederzeit herzlich und uneingeschränkt unterstützt, mir Aufmerksamkeit gegeben und Liebe geschenkt. Vor allem durch die grenzenlose Unterstützung meiner Eltern habe ich die Möglichkeit dies alles zu erreichen. Ohne Sie wäre mein bislang gegangener Weg bedeutend steinigter gewesen.

#### **10.4 Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel ‘Differentielle Regulation der postprandialen Jejenummotilität des Menschen durch CCK und das cholinerge Nervensystem’ im Pankreaslabor des medizinischen Zentrums für Innere Medizin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Martin Katschinski durchgeführt und verfasst habe. Ich versichere weiter, dass ich dies ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel gemacht und, dass ich alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, als solche kenntlich gemacht habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden in Vorträgen/Poster veröffentlicht. (1. im Februar 1996 beim Arbeitskreis Neurogastroenterologie und Motilität in Tutzingen, Deutschland; 2. als Poster-Vorstellung 1996 auf dem 8th European Symposium on Gastrointestinal Motility in Kopenhagen, Dänemark; 3. als Poster-Vorstellung im September 1996 bei der 51. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Aachen, Deutschland; 4. als Poster-Vorstellung im Mai 1996 auf der American Gastroenterological Association and American Association for the Study of liver diseases in San Francisco, USA).

Tönisvorst, den 02. April 2004

Kornelia Böker .....

## **10.5 Publikationen**

1. Vortrag im Februar 1996 beim Arbeitskreis Neurogastroenterologie und Motilität in Tutzingen, Deutschland.
2. Poster-Vorstellung 1996 auf dem 8th European Symposium on Gastrointestinal Motility in Kopenhagen, Dänemark.
3. Poster-Vorstellung im September 1996 bei der 51. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Aachen, Deutschland.
4. Poster-Vorstellung im Mai 1996 auf der American Gastroenterological Association and American Association for the Study of liver diseases in San Francisco, USA.